

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出版物

(19) 世界知的所有權機關  
國際專利局

卷之三

100

(43) 願書公開日  
2001年8月23日(23.08.2001)  
(10) 国際公開番号  
WO 01/60819 A1  
PCT

(51) 国際特許出願  
26/14 27/03 413/04, 413/10, A61K 3/142, 3/142,  
[JP/JP] -P 104-6288 東京都中央区新川二丁目10番1号  
Tokyo (JP).

3500, 29/00, 13/12, 35/04, 23/00

発明者: および  
発明者(出願人)(米国)についてのみ): 上野哲實(UENO,  
Akira) [JP/JP], 長尾豊雄(NAGAO, Eikoh) [JP/JP], 望月  
智子(WATANABE, Tomoko) [JP/JP]

(22) 出題日: 2001年2月19日 (19.02.2001)

52

卷之三

(26) 国際公開の書類

(30) 雷先德子一タ:

特許2000-247772  
2000年7月18日(18.02.2000) JP

卷之三

1

(54) Title: NOVEL IS

(4) 発明の名称: 新規イソキサゾール及びチアゾール化合物、並びにその製造と/orの使用

K4

三

卷之三

or 10 or 10 years

(7) Aromatic: Novel ionizable and fluorescent compounds of the general formula [1] and salts thereof; and use of both as excipients and pharmaceuticals; (8) A1/A2 receptor antagonists wherein R1 and R2 are each optionally substituted alkyl or the like; R3 is hydroxyl, the like; R4 is a group selected from the group consisting of (i) phenyl, naphyl, and naphthalenyl groups which may be substituted; (ii) optionally substituted alkyl; and (iii) optionally substituted alkynyl; and X is oxygen or sulfur, with the provisos that R3 and R4 are not both methyl; and the carbon atom to which they are bonded may form a cyclic structure and that when R3 is hydrogen, R4 is a group derivative of methyl.

[式中、R1及びR2は、置換基を有してもよいアルキル基等を表し；R3は、水素原子等を表し；R4は、(I)置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(II)置換あるいは無置換のアルキル基、および(III)置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を表し；Xは、酸素原子あるいは硫黄原子を表し；但し、R3とR4は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって環構造を形成してもよい、また、R3が水素原子である場合、R4がメチル基を除く基を表す。]で表されるの新規イソキサゾールおよびチアゾール化合物またはその塩、並びに、優れたリゾホスファチジン酸(LP A)受容体拮抗作用を有する医薬としての使用に関する。

WO 01/60819 A1

UV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TI, TM, TR, TT, TZ  
— 国際圖書販売会社

UA, UG, US, UZ, VN, VU, ZA, ZW  
2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
（84）推進国（代理）: ANHPO 特許 (GLI, GM, KE, LS, MW)

## 明細書

新規イソキサゾール及びチアゾール化合物、並びにその医薬としての使用

## 技術分野

本発明は、新規イソキサゾールおよびチアゾール化合物(以下アゾール化合物と称する)またはその塩に関する。本発明のアゾール化合物は、リゾホスファチジン酸(LPA: lysophosphatidic acid)受容体拮抗剤、並びに、細胞増殖性疾患、炎症性疾患、腎疾患、および脳あるいは末梢神経障害の治療剤または予防剤として有用である。

## 特長技術

リゾホスファチジン酸(LPA)は生体内にごく微量存在する生理活性リソリン脂質で、血小板を始めとする種々の細胞がサイトカインなど生理活性物質により刺激された時に産生遊離される(J. Biol. Chem. 270: 12949 (1995); J. Biol. Chem. 267: 10988 (1992))。従つて、炎症部位や出血部位などではLPAの濃度が高まっているものと考えられている。実際には血清中には2~20 μMのLPAが含まれていることが明らかとなつており、脳内出血モデルでは脳脊髄液中のLPA濃度が3 μM程度にまで上昇することも報告されている(J. Neurochem. 67: 2300 (1996))。さらに最近になってヒトの動脈硬化病変部でのLPAの濃度が上昇していることも報告されている(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 6931 (1999))。また、腹腔内摘出性卵巣癌患者の腹水中および多発性骨髄腫患者の血中LPA濃度が上昇しているという報告もある(Lipids 34: 17 (1999); Gynecol. Oncol. 98: 71 (364))。一方、LPAの作用点に関してはこれまで不明であったが、最近になつてLPA特異的細胞膜受容体がクローニングされ(Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997))、LPAによる種々の作用、例えば細胞増殖作用、遊走運動能亢進作用、血小板凝集作用などは、細胞膜受容体を介していることが明らかになつてきている。細胞増殖作用に関しては、LPAは平滑筋細胞(Am. J. Physiol. 267: C204 (1994); Atherosclerosis 130: 121 (1997))、腎臓メサンギウム細胞

(Clinical Sci. 96: 431 (1999))、肝臓星細胞(Biochem. Biophys. Res. Commun. 191: 675 (1998))、線維芽細胞(Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 1 (1997))あるいは各種癌細胞などで報告されており、それらの細胞の異常な増殖による病態の悪化に関与することが示唆されている。また、ヒト单核系細胞では遊走能の亢進(J. Biol. Chem. 270: 25549 (1995))、線維芽細胞でのNP-κBの活性化(J. Biol. Chem. 274: 3828 (1999))や細胞表面へのフィロネクチン結合促進作用(J. Biol. Chem. 274: 27257 (1999); J. Biol. Chem. 268: 23850 (1993))、癌細胞の浸潤促進作用(Biochem. Biophys. Res. Commun. 193: 497 (1993))などが観察されていることから、各種の炎症性疾患や癌の浸潤転移との関連性も示唆されている。さらには、LPAは神経細胞において神經突起の退縮や細胞死を引き起こすことも報告されており、特に出血時ににおける神經細胞の傷害に関与する可能性も示唆されている(J. Neurochem. 61: 340 (1993); J. Neurochem. 70: 66 (1998))。

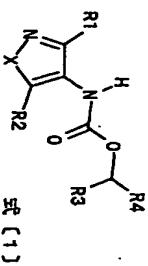
かかるLPAにより惹起される細胞活性化を阻害する薬剤は、癌皮肉腫形成術(PTCA)後の再狭窄、動脈硬化、動脈閉塞症、悪性および良性腫瘍性疾患、各種炎症性疾患、腎臓疾患、腫瘍細胞の増殖抑制、癌の浸潤転移、脳あるいは末梢神經障害などの予防・治療につながるものと考えられるが、これまでにそのような阻害活性を有する低分子化合物の報告はない。本発明は、優れたLPA受容体拮抗作用を有する新規アゾール化合物、並びにその医薬への使用を提供することを目的とする。

## 発明の概要

本発明者は、LPAによって惹起される疾患を阻害する新規な薬剤を開発するために就対研究した結果、新規アゾール化合物がLPA受容体を介する作用を阻害することを見出し本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下のものからなる。

本発明は、第1の態様において、下記の一般式〔1〕



〔式中、

R1は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、あるいはハロゲン原子を表し；

R2は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、あるいはハロゲン原子を表し；

R3は、水素原子、低級アルキル基あるいはハロゲン化アルキル基を表し；

R4は、(1)置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(11)置換あるいは無置換のアルキル基、および(111)置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を表し；

Xは、酸素原子あるいは硫黄原子を表し；

但し、R3とR4は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって5～10員環構造を形成してもよい、また、R3が水素原子である場合、R4がメチル基を除く基を表す。】

本発明は、上記の式〔1〕において、R1が、ハロゲン原子、または(1)アルキルオキシ基、(11)アルキルチオ基、(111)アルキルアミノ基、(1V)シアノ基、(V)ニトロ基、(VI)環状アミノ基、および(VII)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい低級アルキル基であり；

R2が、(1)ハロゲン原子、  
(11) (1)ヒドロキシ基、(2)チオール基、(3)アミノ基、(4)アルキルオキシ基、  
(5)アルキルチオ基、(6)アルキルスルフィニル基、(7)アルキルスルホニル基、  
(8)モノー又はジーアルキルアミノ基、(9)アシルオキシ基、(10)アシルチオ基、  
(11)アシルアミノ基、(12)アリールオキシ基、(13)アリールチオ基、(14)アリルスルフィニル基、(15)アリールスルホニル基、(16)アリールアミノ基、(17)アリキル-又はアリール-スルホニルアミノ基、(18)アルキル-又はアリール-ウレアド基、(19)アルキルオキシ-又はアリールオキシカルボニルアミノ基、  
(20)アルキルアミノ-又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(21)カルボキシ基、(22)ニトロ基、(23)複素環式基、(24)シアノ基、(25)環状アミノ基、および(26)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい低級アルキル基、

(11)アシルアミノ基、(12)アリールオキシ基、(13)アリールチオ基、(14)アリルスルフィニル基、(15)アリールスルホニル基、(16)アリールアミノ基、(17)アリキル-又はアリール-スルホニルアミノ基、(18)アルキル-又はアリール-ウレアド基、(19)アルキルオキシ-又はアリールオキシカルボニルアミノ基、  
(20)アルキルアミノ-又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(21)カルボキシ基、(22)ニトロ基、(23)複素環式基、(24)シアノ基、(25)環状アミノ基、および(26)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい低級アルキル基、

(111)ハロゲン化されてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリルオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノ-又はジーアルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリール-スルホニルアミノ基、(XVII)アルキル-又はアリールアミノカルボニルアミノ基、(XVIII)アルキルアミノ-又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシ-又はアリールオキシカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノ-又はジーアルキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいアリール基または芳香族複素環である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式〔1〕において、R1が、(1)ハロゲン原子、  
(11) (1)ヒドロキシ基、(2)チオール基、(3)アミノ基、(4)アルキルオキシ基、  
(5)アルキルチオ基、(6)アルキルスルフィニル基、(7)アルキルスルホニル基、  
(8)モノー又はジーアルキルアミノ基、(9)アシルオキシ基、(10)アシルチオ基、  
(11)アシルアミノ基、(12)アリールオキシ基、(13)アリールチオ基、(14)アリルスルフィニル基、(15)アリールスルホニル基、(16)アリールアミノ基、(17)アリキル-又はアリール-スルホニルアミノ基、(18)アルキル-又はアリール-ウレアド基、(19)アルキルオキシ-又はアリールオキシカルボニルアミノ基、

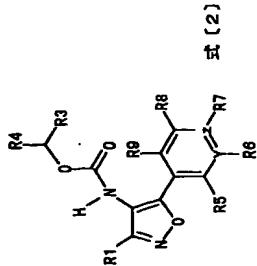
(20) アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(21) カルボキシ基、  
シル基、(22) ニトロ基、(23) 複素環式基、(24) シアノ基、(25) 環状アミノ基、お  
よび(26) ハログエン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アル  
キル基、

(III) ハログエン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV) ハログエン化されて  
いてもよいアルキルチオ基、(V) シクロアルキル基、(VI) アリール基、(VII) アリ  
ールオキシ基、(VIII) アシルアミノ基、(IX) アシルオキシ基、(X) ヒドロキシ基  
(XI) ニトロ基、(XII) シアノ基、(XIII) アミノ基、(XIV) モノーオー又はジーアルキ  
ルアミノ基、(XV) アリールアミノ基、(XVI) アルキル又はアリールースルホニル  
アミノ基、(XVII) アルキル又はアリールーカライド基、(XVIII) アルキルオキ  
シーア又はアリールオキシカルボニルアミノ基、(XIX) アルキルアミノー又はア  
リールアミノーカルボニルオキシ基又はアリールオキシ  
ーカルボニル基、(XX) アルキルオキシー又はアリールオキシ  
ーカルボニル基、(XXI) アシル基、(XXII) カルボキシ基、(XXIII) カルボモイル  
基、(XXIV) モノーオー又はジーアルキルカルボモイル基、(XXV) 環状アミノ基、およ  
び(XXVI) アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有  
してもよいアリール基または芳香族複素環であり；

R2が、ハログエン原子、または(1) アルキルオキシ基、(11) アルキルチオ基、(111)  
アルキルアミノ基、(IV) シアノ基、(V) ニトロ基、(VI) 環状アミノ基、および  
(VII) ハログエン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい低級アルキル  
基である、アソール化合物またはその塗を提供する。

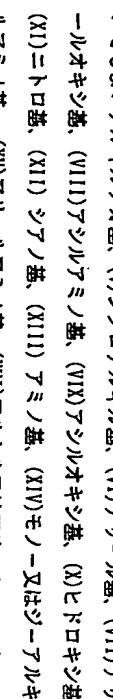
本報は、その舉拂懇願において、下記の一體式〔2〕

本解説は、上記の式〔2〕において、R<sub>1</sub>が、メチル基あるいはエチル基である場合で表される、アゾール化合物またはその塩を提供する。



R<sub>3</sub>が、水素原子、メチル基あるいはトリフルオロメチル基であり；R<sub>4</sub>が、(1)ハログン原子、(11)ハロゲン化されていてもよい。

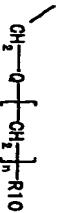
(III) ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキル基。



リールアルミニノカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシ-又はアリールオキシ基、  
カルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシル基、(XXIII)カルバモイル基、  
(XXIV)モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、およ  
び(XVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有

してもよいフェニル基であり；  
および私が嵌素原子であり；

R<sub>6</sub>およびRNの少なくとも一方が、ハロゲン原子、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、下記式(3)



四三

[式中、nは0～5であり；Qは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、あるいはスルホニル基であり；

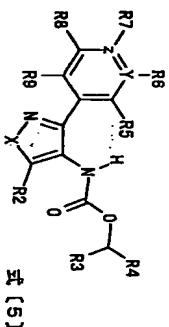
R10は、水素原子、ハログン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノ-又はジ-アルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルキルオキシー-又はアリールオキシーカルボニル基、カルバモイル基、モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基、アシ-

式中、 $\hat{u}_k$  は  $u_k$  の推定値である。

R1およびR2はそれぞれ独立に、水素原子、ハログレン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノ-又はジーアルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニル基、カルバモイル基、モノ-

又はジーアルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基であるか；あるいは、R11およびR12は一緒にになって塩素原子以外に、酸素原子または硫黄原子を1～3個含み5～9員の複素環式基を形成してもよい。」で表される基である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、別の実施態様において、下記の一般式(5)



RB

[式中、R2、R3およびR4は、上記と同様であり；

VおよびZはそれぞれ独立に、炭素原子あるいは窒素原子

B5 B6 B7 B8 球根植物栽培法 (1) 水仙 (II) 水仙栽培法

八  
（1）水素原子、（11）氫分子原子

8

ル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基である】で表される基、あるいは下記式【4】

(11) (1)ヒドロキシ基、(2)アミノ基、(3)アルキルオキシ基、(4)アルキルチオ基、(5)アルキルスルフィニル基、(6)アルキルスルホニル基、(7)モノー又はジアルキルアミノ基、(8)アルキルオキシ基、(9)アルキルアミノ基、(10)アリールオキシ基、(11)アリールチオ基、(12)アルキルフニル基、(13)アリールスルホニル基、(14)アリールアミノ基、(15)アルキルー又はアリールースルホニルアミノ基、(16)アルキルー又はアリールーウレイド基、(17)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニルアミノ基、(18)アルキルアミノー又はアリールアミノー基、(19)シアンノ基、(20)環状アミノ基、および(21)ハログン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、(IV)ハログン化されていてもよいアルキルオキシ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルオキシ基、(IX)ヒドロキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアンノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジアルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキルオキシ基、(XVII)カルボモイル基、(XVIII)モノー又はジアルキルカルボモイル基、(XIX)環状アミノ基、および(XVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有してから選ばれる基であり、  
但し、Yが塩素原子である場合、R6は存在しない、また、Zが塩素原子である場合R7は存在しない。】

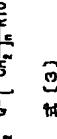
で表される、アシール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式〔5〕において、R2が、メチル基あるいはエチル基であり；

R3が、水素原子、メチル基あるいはトリフルオロメチル基であり；  
R4が、(1)ハログン原子、(11)ハログン化されていてもよい低級アルキル基、(111)ハログン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)アリール基、(VII)アリ-

ールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(VIX)アルキルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアンノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジアルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールースルホニルアミノ基、(XVII)アルキルー又はアリールーウレイド基、(XVIII)アルキルカルボニルオキシ基、(XIX)アルキルアミノー又はアリールオキシカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボキシル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジアルキルカルボモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有してから選ばれる基であり；

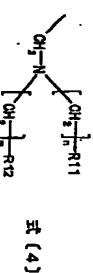
YおよびR2がそれぞれ独立に、炭素原子であり；  
R6あるいはR7の少なくとも一方が、ハログン原子、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、下記式〔3〕



式〔3〕

「式中、nは0～5であり；

Qは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、あるいはスルホニル基であり；  
R10は水素原子、ハログン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノー又はジアルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルキルオキシー又はアリールオキシリカルボニル基、カルバモイル基、カルバモイルカルボモイル基、アシール基、アリール基、およびヘテロ環式基からなる群から選ばれる基である。」で表される基、あるいは、下記式〔4〕



〔式中、nおよびmはそれぞれ0～5であり；

R11およびR12はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノ-又はジーアルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヒドロキシ基、シナノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルキルオキシ-又はアリールオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-又はジーアルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、環状アミノ基、およびヘテロ環式基から選ばれる基である；あるいは、R11およびR12は

一緒にになって置換原子子以外に、酸素原子または硫黄原子を1～3個含み5～9員の被置換式基を形成してもよい。〕で表される基である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式(2)または式(5)において、R4が、(I)ハロゲン原子、(II)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、

(VII)アシルアミノ基、(VI)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノ-又はジーアルキルアミノ基、(XV)アルキルオキシ-又はアリールオキシカルボニル基、(XVI)アシル基、(XXII)カルボキシル基および(XVI)環状アミノ基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、上記の式(2)または式(5)において、R4が、無置換フェニル、2-クロロフェニル、2-プロモフェニルあるいは2-フルオロフェニルである、アゾール化合物またはその塩を提供する。

本発明は、第2の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する炎症性疾患の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第3の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する腫瘍の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第4の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する炎症性疾患の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第5の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する腫瘍の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第6の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する脳あるいは末梢神経障害の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第7の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する動脈閉塞症の治療剤または予防剤を提供する。

本発明は、第7の態様において、上記の新規アゾール化合物またはその塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤を提供する。

#### 図面の簡単な説明

図1(a～l)は、化合物103～化合物169(後記実施例103～169中)の構造を示す。

図2(a, b)は、LPAによる培養癌細胞の増殖に対する化合物115の抑制作用を示す。図2aはヒト脳腫瘍細胞に対する抑制を示し、図2bはヒト卵巣癌細胞に対する抑制を示す。

#### 発明の詳細な説明

本明細書中で使用する「置換基を有してもよい」とは、該当する基が置換基を有していてもよいし、あるいは置換基を有していないなくてもよいことを意味する。

また、「ハロゲン化されていてもよい」とは、該当する基が少なくとも1個のハロゲン原子によって置換されていてもよいし、あるいは置換されていくなくてもよいことを意味する。

本明細書中で使用する本発明に觸れるハロゲン原子、種々の基および置換基は、以下のものを例示できるが、それらに限定されない。

ハロゲン原子には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が含まれる。

アルキル基には、たとえば、メチル、エチル、n-ブロピル、iso-ブロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチ

ル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ベンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、ノナデシルおよびエイコシルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基が含まれる。シクロアルキル基には、たとえば、シクロプロビル、シクロブチル、シクロヘンチルおよびシクロヘキシルなどのC<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル基が含まれる。

アルコキシ基には、たとえば、メトキシ、エトキシ、n-ブロボキシ、iso-ブロボキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、tert-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルコキシ基が含まれる。

アリール基には、たとえば、フェニル、トリル、およびナフチル基が含まれる。

アリールオキシ基には、たとえば、フェノキシ、トリルオキシ、ナフチルオキシなどのアリール-0-基が含まれる。

複素環式基には、芳香族複素環式基および非芳香族複素環式基、たとえば、アセチニル、チエニル、フリル、ビラソリル、ピラソリル、チアソリル、インチアソリル、オキサソリル、イソオキサソリル、フラザニル、ビロリジニル、ビロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ビラゾリジニル、ビラゾリニル、1, 3, 4-オキサジアソリル、1, 2, 3-チアジアソリル、1, 2, 4-チアジアソリル、1, 3, 4-チアジアソリル、1, 2, 3-トリアソリル、1, 2, 4-トリアソリル、テトラソリル、チアトリアソリル、ビリジル、ピラジニル、ビリミジニル、ビリダジニル、ビペラジニル、モルホニニル、1, 2, 4-トリアジニル、ベンゾチエニル、ナフトチエニル、ベンゾフリル、インベンゾフリル、クロメニル、インドリジニル、イソインドリル、ナフチジニル、キノキサリニル、キナツリニル、シンノリニル、フテリジニル、アクリジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾオキサソリル、トリアソロビリジル、テトラソロビリダジニル、テトラソロビリミジニル、チアソロビリダジニル、トリアソロビリダジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアソリル、ベンゾチアソリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]

トリアジニルおよびキヌクリジニルなどの、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4～7員または結合複素環式基が含まれる。

アシル基には、たとえば、ホルミル基、アセチルもしくはプロピオニルなどのC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>カルノイル基、ベンゾイルもしくはナフトイルなどのアロイル基およびニコチノイル、テノイル、ビロジノカルボニルもしくはフロイル基などの複素環カルボニル基が含まれる。

モノマーまたはジーアルキルアミノ基には、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-ブロビルアミノ、イソブロビルアミノ、ローブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ベンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-ブロビルアミノ、エチルメチルアミノ、メチル-n-ブロビルアミノ、ブチルエチルアミノなどのモノーまたはジー直鎖もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ基が含まれる。

環状アミノ基には、たとえば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～3個含んでもよい5～9員の環状アミノ基、たとえば、ビロリジノ基、ビペリジノ基、モルホリノ基、イオモルホリノ基などが含まれる。低級アルキル基には、たとえば、メチル、エチル、エチル、n-ブロビル、イソブロビル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびベンチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基などが含まれる。

さらにまた、上記の一體式(1)、(2)または(5)において、R3とR4が、それらが結合している炭素原子と一緒になって形成される6～10員環構造には、たとえば置換基を有してもよい飽和されたもしくは不飽和の單環式または飽和多環式炭化水素基、あるいは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含む單環または結合複素環式基、たとえばシクロヘキセニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基などが含まれる。

本発明の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基また

はカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、磷酸、硝酸およびリン酸などの無酸との塩；

14

13

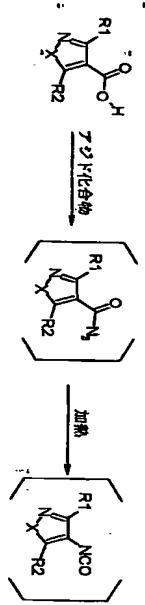
ン酸、クエン酸および酒石酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ピートルエンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N,N-ジメチルアミン、N-メチルビペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジペンジルアミン、ビペリジン、グアニジン、ヒドランおよびキニーネなどの含塗素有機塩基との塩などを挙げることができる。本発明の化合物の塩としては、好ましくは、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、シユウ酸、フマル酸、マレイイン酸、クエン酸、スルホン酸および酒石酸などの医薬上許容される塩が挙げられる。

本発明のアゾール化合物の製造法を以下に説明する。

一般式 [1] で表されるアゾール化合物は、以下の反応経路(1)に示すCurtius転移を利用して、製造することが出来る。

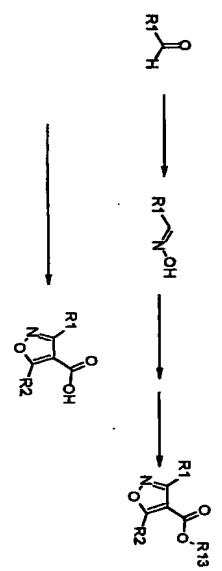
原料である、アゾールカルボン酸を適当な溶媒(例えばトルエン)に溶解させ、アジド化合物(例えはジフェニルリン酸アジド)を作用させイソシアナートとした後、適当なアルコールを作用させカルバメートとする方法である(反応経路(1))。

反応経路 (1)



[上記スキーム中、R1およびR2は上記の意味を有する。またR13は直鎖状あるいは分岐鎖状の低級アルキル基を表す。]

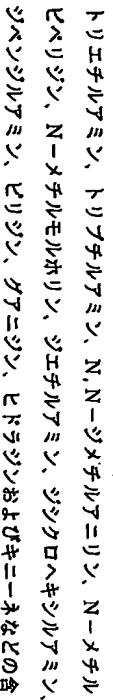
反応経路 (III)



[上記スキーム中、R1、R2およびR13は上記の意味を有する。]

本発明の化合物およびその塩はリゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体の拮抗剤として有用であり、經皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄、動脈硬化、動脈阻塞、悪性および良性増殖性疾患、各種炎症性疾患、骨膜疾患、腫瘍細胞の増殖抑制、癌の浸潤転移、脳または末梢神經障害などの予防、治療用の薬剤として優れ

に示す反応経路(II) (Synthesis, 1994, (9), 898~及び、Heterocycles, 1995, (41), 175~) あるいは、反応経路(III)の常法によって製造できる。



反応経路 (II)

た作用を示す。なお、IPAと上記病態との関連については上記の従来の技術の頁に引用された文献を参照できる。

本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常製剤化してもよく、これらは常に從つて、栓剂、散剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、貼付剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また、投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができ、通常成人に対しては、経口または非経口（たとえば、注射、点滴、経皮および直腸部位への投与など）的投与により、1日、0.1mg～5000mgの範囲で、好ましくは1mg～1000mgの範囲で単回から数回に分離して投与することができる。

上記各種薬剤は、通常の方法により製剤化されるが、たとえば、錠剤、散剤、颗粒剤等の経口用固形製剤の形態に成形するのに際しては、担体として、たとえば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、無水第二リン酸カルシウムおよびアルギン酸等の賦形剤；単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルビロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチセルロース、エチセルロース、アルギン酸ナトリウム、アラビゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、水およびエタノール等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸、かんてん末、架橋カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびデンプングリコール酸ナトリウム等の崩壊剤；ステアリルアルコール、ステアリン酸、カカオバターおよび水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩およびラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウムおよびコロイド状ケイ酸等の吸収剤；精製タルク、ステアリン酸塩およびポリエチレングリコール等の滑潤剤等を使用できる。

本発明を、下記の実施例を参照しながらさらに具体的に説明する。しかし、本発明の範囲はそれら実施例に限定されないものとする。本発明に関する上記説明および下記の具体例を参照するならば、当業者であれば本発明の範囲およびその

さらに錠剤は、必要に応じ、通常の剤皮を施した錠剤、たとえば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、胃溶性被覆錠、腸溶性被覆錠および水溶性フィルムコート錠等とすることができる。

カプセル剤は、上記で例示した各種の担体と混合し、硬質ゼラチンカプセルおよび軟質カプセル等に充填して封製される。

液体製剤は、水性または油性の懸濁液、溶液、シロップおよびエリキシル剤であるとともに、これらは通常の添加剤を用いて常法に従い、調製される。

坐剤の形態に成形するのに際しては、担体として、たとえば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、ラノリン、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドおよびウイッペルソール（登録商標：ダイナマイトノーベル社）等に適當な吸収促進剤を添加して使用できる。

注射剤の形態に成形するのに際しては、担体として、たとえば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸および水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびリン酸ナトリウム等のpH調整剤および緩衝剤；ビロニア硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、オクタリコール酸およびチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶媒を調整するに十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトールまたはグリセリンを医薬剤中に含有してもよい。

軟膏剤、たとえば、ベースト、クリームおよびゲルの形態に調製するには、通常使用される基剤、安定剤、潤滑剤および保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、たとえば、白色ワセリン、ボリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース懸濁体、ポリエチレングリコール、シリコンおよびペントナイト等を使用できる。保存剤としては、バラオキシ安息香酸メチル、バラオキシ安息香酸エチル、バラオキシ安息香酸プロピル等が使用できる。

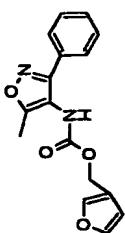
本発明を、下記の実施例を参照しながらさらに具体的に説明する。しかし、本発明の範囲はそれら実施例に限定されないものとする。本発明に関する上記説明および下記の具体例を参照するならば、当業者であれば本発明の範囲およびその

均等の範囲に含まれる種々の化合物を創製し、その効果を確認しうるはずである。よって、本発明は特許請求の範囲に規定される発明の範囲を逸脱しない限りその均等の範囲にも及ぶものとする。

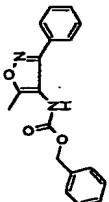
## 実施例

## 実施例 1

化合物 1：3-フリルメチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



## 化合物 2：ベンジル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



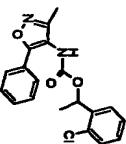
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 2 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 61 (7H, d, J = 6. 83), 7. 39 (2H, m), 4. 91 (3H, b s), 2. 17 (3H, b s)

質量分析値(ESI-MS) 309 (M<sup>+</sup>1)

## 実施例 3

化合物 3：1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾールカルボン酸 (5.0 mg) を、無水トルエン (1. 0 mL) に溶解させた。続いて、室温にてジフェニルリン酸アジド (8.1 mg)、トリエチルアミン (3.0 mg) をそれぞれ加え、120°C

にて1時間搅拌した。室温にて放置した後、3-フランメタノール (2.4 mg) を加え、再び120°Cにて2時間搅拌した。反応終了後、室温にて放冷後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濾過を行ない、残渣をヘキサン-アセトン系のカラムで精製す

ることにより、表題の化合物 1 (2.9 mg, 收率 40. 0 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 39-7. 65 (5H, m), 6. 23-6. 47 (2H, m), 4. 55-4. 58 (3H, m), 1. 61 (3H, s)

質量分析値(FD-MS) 298 (M<sup>+</sup>)

## 実施例 2

エチル系のカラムで精製することにより、有用中間体である、エチル 3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾールカルボキシレート (1. 45 g, 収率 74. 4 %) を得た。

上記反応で得られたエチル 3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾールカルボキシレート (1. 45 g) を、エタノール (45 ml)、蒸留水 (15 ml) に溶解させ、室温にて水酸化カリウム (1. 3 g) を加え、加熱還流下で 1 時間攪拌した。反応終了後、濃縮しエタノールを除去した後、蒸留水を加え 1 % - 盐酸水を用いて酸性 (pH = 4) にした。これら反応溶液を、シクロロメタンを用いて分液抽出し、鉛和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、続いて濃縮を行ない、残渣をクロロホルム-メタノール系のカラムで精製することにより、実施例 1 で示す Curtius 反応の原料となる、3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾールカルボン酸 (21.5 mg, 収率 16. 9 %)を得た。

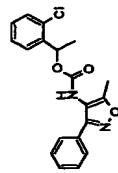
3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾールカルボン酸 (70 mg) を、無水トルエン (0. 7 ml) に溶解させた。燃いて、室温にてジフェニルリン酸アシド (8.9 μl)、トリエチルアミン (5.8 μl) をそれぞれ加え、1.20 ℃ にて 1 時間攪拌した。室温にて放置した後、2-クロロ-α-メチルベンジルアルコール (4.6 μl) を加え、再び 1.20 ℃ にて 2 時間攪拌した。反応終了後、室温にて放冷後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、餽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣をヘキサン-アセトン系のカラムで精製することにより、表題の化合物 3 (1.8 mg, 収率 14. 6 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 00-7. 85 (9H, m), 6. 15-6. 25 (2H, m), 2. 23 (3H, s), 1. 30-1. 70 (3H, m)

質量分析値 (FD-MS) 356 (M<sup>+</sup>)

実施例 4

化合物 4 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



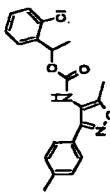
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 25-7. 80 (9H, m), 6. 19 (1H, b s), 5. 88 (1H, b s), 2. 40 (3H, s), 1. 52-1. 65 (3H, m)

質量分析値 (FD-MS) 356 (M<sup>+</sup>)

実施例 5

化合物 5 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 5 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 20-7. 70 (8H, m), 6. 18 (1H, b s), 5. 87 (1H, b s), 2. 40 (3H, s), 2. 39 (3H, s), 1. 50-1. 64 (3H, m)

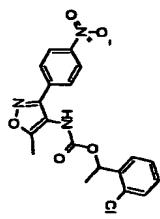
質量分析値 (FD-MS) 371 (M<sup>+</sup>)

実施例 6

化合物 6 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-(4-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

## 4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

ル]-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

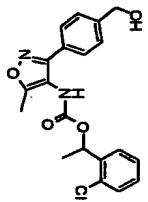


実施例3と同様な手法を用いて、表題の化合物6を得た。

質量分析値(FD-MS)401(M<sup>+</sup>)

## 実施例7

化合物7：ベンジルN-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

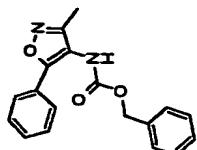


実施例3と同様な手法を用いて、表題の化合物8を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.00-7.70(8H, m), 6.18(1H, b s), 5.96(1H, b s), 4.73(2H, s), 2.39(3H, s), 1.50-1.78(3H, m)質量分析値(FD-MS)386(M<sup>+</sup>)

## 実施例9

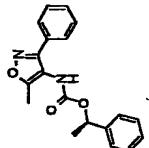
化合物9：(R)-1-フェニルエチルN-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



実施例3と同様な手法を用いて、表題の化合物7を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.40-7.80(10H, m),

- 6.00(1H, b s), 5.22(2H, s), 2.27(3H, s)

質量分析値(FD-MS)308(M<sup>+</sup>)

実施例1と同様な手法を用いて、表題の化合物9を得た。

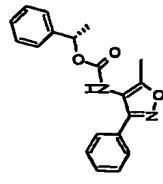
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.00-7.70(10H, m), 5.85(1H, b s), 2.37(3H, s), 1.58(3H, b s) 質量分析値(FD-MS)322(M<sup>+</sup>)

## 実施例8

化合物8：1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニ

## 実施例 1 0

化合物 1 0 : (1S)-1-フェニルエチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

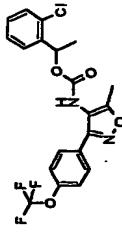


実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 1 0を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7. 0 0 - 7. 7 0 (10 H, m),  
5. 8 5 (1 H, b s), 2. 3 7 (3 H, s), 1. 5 8 (3 H, b s) 質量分  
析値(FD-MS) 322 ( $M^+$ )

## 実施例 1 1

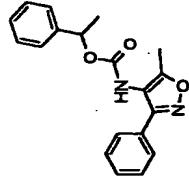
化合物 1 1 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-[4-(トリフルオロ  
メトキシ)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 1 1を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7. 0 0 - 7. 8 0 (8 H, m),  
6. 1 8 (1 H, b s), 5. 8 7 (1 H, b s), 2. 4 1 (3 H, s), 1.  
5 0 - 1. 6 5 (3 H, m)

質量分析値(FD-MS) 440 ( $M^+$ )



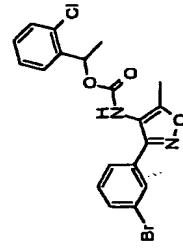
## 実施例 1 2

化合物 1 2 : 1-フェニルエチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)  
カルバメートの合成

質量分析値(FD-MS) 322 ( $M^+$ )

## 実施例 1 3

化合物 1 3 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(3-プロモフェニル)-5-メチ  
ル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



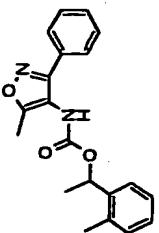
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 13 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 85 (1H, s), 7. 26 – 7. 60 (7H, m), 6. 18 (1H, b s), 5. 88 (1H, b s), 2. 40 (3H, s), 1. 50 – 1. 65 (3H, m)

質量分析値(FD-MS)436 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 14

化合物 14 : 1-(2-メチルフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



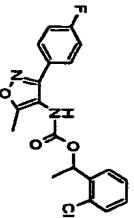
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 14 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 00 – 7. 70 (9H, m), 6. 05 (1H, b s), 5. 84 (1H, b s), 2. 38 (3H, s), 2. 38 (3H, s), 1. 54 (3H, b s)

質量分析値(FD-MS)336 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 15

化合物 15 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



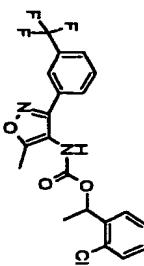
実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 15 を得た。

化合物 15 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

質量分析値(FD-MS)374 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 16

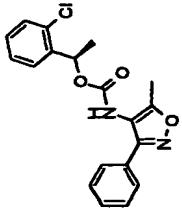
化合物 16 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



#### 実施例 17

化合物 17 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-メチル-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

化合物 1-8 : (IR)-1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



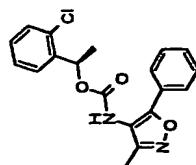
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 1-8 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7. 00 – 7. 72 (9 H, m),  
6. 19 (1 H, b s), 6. 88 (1 H, b s), 2. 41 (3 H, s), 1.  
52 – 1. 66 (3 H, m)

質量分析値(FD-MS) 356 ( $M^+$ )

実施例 1-8

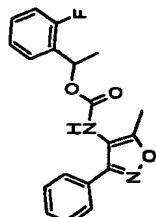
化合物 1-8 : (IR)-1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 1-8 を得た。

質量分析値(FD-MS) 356 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7. 16 – 7. 65 (8 H, m),  
6. 05 – 6. 15 (2 H, m), 2. 41 (3 H, s), 1. 50 – 1. 58



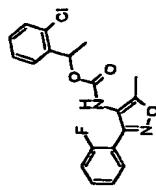
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 1-9 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  6. 80 – 7. 70 (9 H, m),  
6. 08 (1 H, b s), 5. 87 (1 H, b s), 2. 37 (3 H, s), 1.  
50 – 1. 70 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 341, 342 ( $M^+ + 1$ )

実施例 2-0

化合物 2-0 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 2-0 を得た。

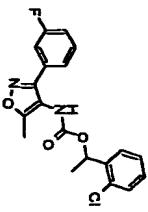
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7. 16 – 7. 65 (8 H, m),  
6. 05 – 6. 15 (2 H, m), 2. 41 (3 H, s), 1. 50 – 1. 58

(3 H, m)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.06 (1H, b s), 5.81 (1H, b s), 2.33 (3H, s), 1.6. 0.6 (1H, b s), 5.81 (1H, b s), 2.33 (3H, s), 1.20 - 1.70 (3H, m)質量分析値(FD-MS) 374 (M<sup>+</sup>)

## 実施例 2.1

化合物 2.1： 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(3-フルオロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

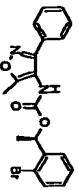


実施例 3 と同様な手法を用いて、表題の化合物 2.1を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.00 - 7.50 (8H, m), 6.18 (1H, b s), 5.89 (1H, b s), 2.40 (3H, s), 1.50 - 1.65 (3H, m)質量分析値(FD-MS) 374 (M<sup>+</sup>)

## 実施例 2.2

化合物 2.2： (IR)-1-(2-プロモフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



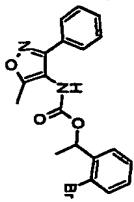
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 2.2を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.6, 7.5 - 7.70 (9H, m),

31

## 実施例 2.3

化合物 2.3： 1-(2-プロモフェニル)エチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

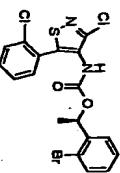


実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 2.3を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.80 - 7.70 (9H, m), 6.11 (1H, b s), 5.86 (1H, b s), 2.38 (3H, s), 1.45 - 1.62 (3H, m)質量分析値(ESI-MS) 403 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 2.4

化合物 2.4： (IR)-1-(2-プロモフェニル)エチル N-[3-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-4-イソチアゾリル]カルバメートの合成



実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 2.4を得た。

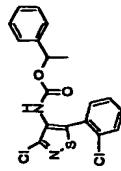
32

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.10-7.52 (8H, m), 6.21 (1H, b s), 5.99 (1H, q, J=6.5 Hz), 1.40-1.50 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 470, 472 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 2.5

化合物 2.5 : 1-フェニルエチル N-[3-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-4-イソチアソリル]カルバメートの合成



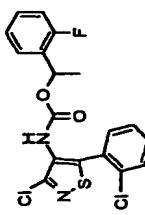
実施例 1と同様な手法を用いて、表題の化合物 2.5を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.20-7.60 (9H, m), 6.21 (1H, b s), 5.73 (1H, q, J=6.6 Hz), 1.40-1.50 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 392 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 2.6

化合物 2.6 : 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[3-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-4-イソチアソリル]カルバメートの合成



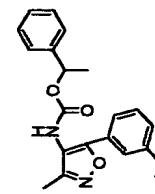
実施例 1と同様な手法を用いて、表題の化合物 2.6を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.98-7.50 (8H, m), 5.97 (1H, q, J=6.6 Hz), 1.45-1.52 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 410 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 2.5

化合物 2.7 : 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソチアソリル]カルバメートの合成



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.6. 9.8-7.50 (8H, m), 5.97 (1H, q, J=6.6 Hz), 1.45-1.52 (3H, m)

質量分析値(FD-MS) 410 (M<sup>+</sup>)

実施例 2.7

化合物 2.7 : 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソチアソリル]カルバメートの合成

メチル 3-オキソブタノエイト (2.9, 4 g) をメタノール (30 ml) に溶解させ、室温にて40%メチルアミンメタノール溶液 (32 ml) を滴下し、1時間搅拌した。反応終了後、反応溶液をそのまま濃縮、除去し、真空ポンプにて乾燥を行ない、メチル 3-(メチルアミノ)-2-ブチノエート (31.8 g, 收率97%)を得た。続いて、メチル 3-(メチルアミノ)-2-ブチノエート (1.0 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解させ、室温にてビリジン (0.63 ml) を滴下した。水浴下にて、メタトルルクロロライド (1.22 ml) を滴下し、室温にて1時間搅拌した。反応終了後、蒸留水を加え、エーテルにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濾絞を行ない、残渣を真空ポンプにて乾燥した。続いて、残渣を酢酸 (1.5 ml) に溶解し、室温にて塩酸ヒドロキシルアミン (0.54 g) を添加し、30分加热還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応系内を中性にし、エーテルを用いて分液抽出を行なった。得られた有機層を飽和

食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮を行なった。残渣をヘキサン-アセトン系のカラムで精製することにより、メチル 3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾールカルボキシレート (1.83mg, 収率 10.2%)を得た。

メチル 3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾールカルボキシレート (1.83mg) をテトラヒドロフラン/蒸留水 = 4/1 (2ml) に溶解させ、室温にて水酸化リチウム (6.6. 5mg) を添加し、同温度にて 20 分間攪拌した。反応終了後、5% - 塩酸水を加え系内を酸性にし、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣を真空ポンプにて乾燥し、有用中間体である、3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾールカルボン酸 (1.69mg, 収率 9.8%)を得た。

3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾールカルボン酸 (8.0mg) を、無水トルエン (2.0ml) に溶解させた。熱いて、室温にて

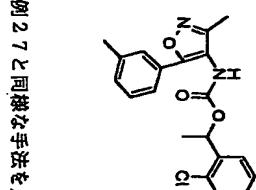
ジフェニルリン酸アシド (9.5μl)、トリエチルアミン (6.2μl) をそれぞれ加え、120℃にて1時間攪拌した。室温にて放置した後、1-フェニル-エタノール (6.7μl) を加え、再び 120℃にて2時間攪拌した。反応終了後、室温にて放冷後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣をヘキサン-アセトン系のカラムで精製することにより、表題の化合物 2.7 (6.5. 9mg, 収率 5.3. 3%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.20-7.60 (9H, m), 5.89 (2H, bs), 2.36 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.50-1.65 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 337 (M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例 2.8

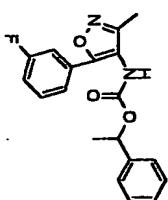
化合物 2.8 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-メチル-5-(3-メチルフェニル)-4-イソキサゾール]カルバメートの合成



実施例 2.7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 2.8を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.10-7.60 (9H, m), 6.22 (1H, q, J = 6.5Hz), 6.03 (1H, bs), 2.25 (3H, s), 1.50-1.70 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 341 (M<sup>+</sup>+1)



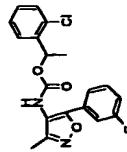
実施例 2.7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 2.9を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.10-7.60 (9H, m), 6.22 (1H, q, J = 6.5Hz), 6.03 (1H, bs), 2.25 (3H, s), 1.50-1.70 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 341 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 3 0

化合物 3 0 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 3 0 を得た。

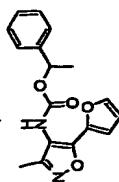
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 0 9 - 7. 5 8 (8 H, m),  
6. 8 7 (1 H, q, J = 6. 6 Hz),

2. 2 2 (3 H, s), 1. 6 0 - 1. 6 9 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 3 7 5 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 3 1

化合物 3 1 : 1-フェニルエチル N-[5-(2-フリル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



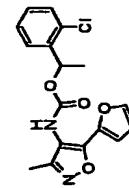
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 3 1 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 5 0 (1 H, s), 7. 2 3 - 7. 4 0 (5 H, m), 6. 8 2 (1 H, s), 6. 4 5 - 6. 6 0 (1 H, m),  
6. 2 6 (1 H, b s), 5. 8 7 (1 H, q, J = 6. 6 Hz), 2. 2 4 (3 H, s), 1. 5 0 - 1. 7 0 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 3 1 3 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 3 2

化合物 3 2 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2-フリル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



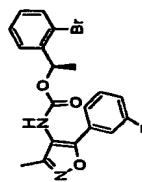
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 3 2 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 5 3 - 7. 5 7 (1 H, m),  
7. 2 0 - 7. 4 0 (4 H, m), 6. 8 6 (1 H, s), 6. 5 3 (1 H, d, J = 1. 7 Hz, J = 3. 4 Hz), 6. 2 1 (1 H, q, J = 6. 5 Hz), 2. 2 7 (3 H, s), 1. 5 0 - 1. 6 0 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 3 4 7 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 3 3

化合物 3 3 : (1R)-1-(2-ブロモフェニル)エチル N-[5-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



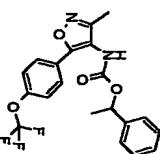
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 3 3 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 5 0 (1 H, s), 7. 2 3 - 7. 4 0 (5 H, m), 6. 8 2 (1 H, s), 6. 4 5 - 6. 6 0 (1 H, m),  
6. 2 6 (1 H, b s), 5. 8 7 (1 H, q, J = 6. 6 Hz), 2. 2 4 (3 H, s), 1. 5 0 - 1. 7 0 (3 H, m)

実施例 2.7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 3.3 を得た。

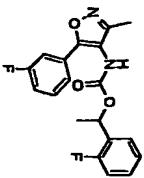
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 06 - 7. 60 (8H, m), 6. 16 (1H, q, J = 6. 5 Hz), 6. 08 (1H, b s), 2. 25 (3H, s), 1. 50 - 1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 419, 421 (M<sup>+</sup>+1)



実施例 3.4

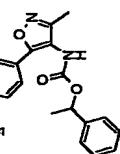
化合物 3.4 : 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[5-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2.7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 3.4 を得た。

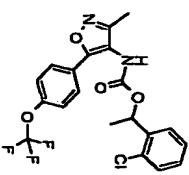
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 00 - 7. 60 (8H, m), 6. 00 - 6. 18 (2H, m), 2. 24 (3H, s), 1. 50 - 1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 359 (M<sup>+</sup>+1)



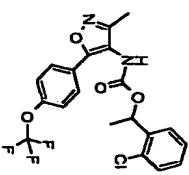
実施例 3.6

化合物 3.6 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 3.5

化合物 3.5 : 1-フェニルエチル N-[5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



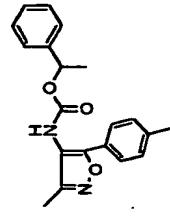
実施例 2.7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 3.5 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 72 (2H, b s), 6. 80 - 7. 50 (6H, m), 6. 15 (1H, q, J = 6. 5 Hz), 5. 90 (1H, b s), 2. 19 (3H, s), 1. 42 - 1. 60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 441 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 3 7

化合物 3 7 : 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



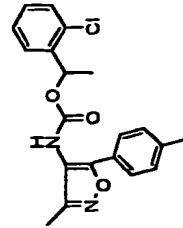
## 実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 3 7を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7. 62 (2 H, b s), 7. 15 - 7. 45 (7 H, m), 5. 80 - 5. 92 (2 H, m), 2. 39 (3 H, s), 2. 21 (3 H, s), 1. 50 - 1. 67 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 371 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 3 8

化合物 3 8 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



## 実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 3 8を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7. 71 (1 H, s), 7. 20 - 7. 65 (7 H, m), 6. 16 (1 H, q,  $J = 6$  Hz), 5. 91 (1 H, b s), 2. 19 (3 H, s), 1. 40 - 1. 60 (3 H, m)

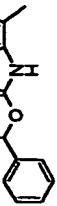
41

## 実施例 4 0

化合物 4 0 : 1-フェニルエチル N-[5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  7. 65 (2 H, b s), 6. 90

42



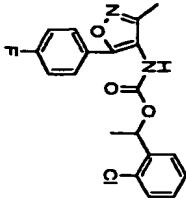
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4 0 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 70 (2H, b s), 7. 00 - 7. 50 (7H, m), 5. 80 - 5. 95 (2H, m), 2. 22 (3H, s) 1. 50 - 1. 65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 341 (M<sup>+</sup>+1)

実施例 4 1

化合物 4 1 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

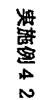


実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4 1を得た。

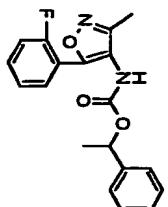
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 75 (2H, b s), 6. 80 - 7. 60 (6H, m), 6. 22 (1H, q, J=6, 5 Hz), 5. 96 (1H, b s), 2. 25 (3H, s), 1. 50 - 1. 65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 375 (M<sup>+</sup>+1)

43



実施例 4 2  
化合物 4 2 : 1-フェニルエチル N-[5-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



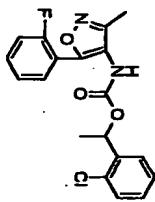
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4 2を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 64 - 7. 70 (1H, m), 7. 13 - 7. 50 (8H, m), 6. 18 (1H, b s), 5. 82 (1H, q, J=6, 6 Hz), 2. 27 (3H, s), 1. 56 (3H, b s)

質量分析値(ESI-MS) 341 (M<sup>+</sup>+1)

実施例 4 3

化合物 4 3 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4 3を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 65 - 7. 72 (1H, m),

44

7. 1.5 - 7. 50 (7 H, m), 6. 1.2 - 6. 25 (2 H, m), 2. 2.9  
(3 H, s), 1. 5.0 - 1. 6.0 (3 H, m)  
質量分析値(ESI-MS) 375 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 4-4

化合物 4-4 : (IR)-1-(2-ブロモフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-イソキサツリル]カルバメートの合成

実施例 2-7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4-5を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 6.5 - 7. 8.0 (2 H, m),  
6. 9.0 - 7. 4.5 (6 H, m), 6. 0.6 (1 H, q, J = 6. 7 Hz), 5.  
8.9 (1 H, bs), 2. 1.8 (3 H, s), 1. 4.3 - 1. 6.5 (3 H, m)  
質量分析値(ESI-MS) 425 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 4-4

化合物 4-4 : (IR)-1-(2-ブロモフェニル)エチル N-[3-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-イソキサツリル]カルバメートの合成

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 7.2 (2 H, bs), 6. 9.0  
- 7. 5.5 (6 H, m), 6. 1.0 (1 H, q, J = 6. 6 Hz), 5. 9.1 (1  
H, bs), 2. 1.9 (3 H, s), 1. 4.0 - 1. 6.0 (3 H, m)  
質量分析値(ESI-MS) 485 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 4-5

化合物 4-5 : 1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-イソキサツリル]カルバメートの合成

実施例 2-7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 4-6を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 7.5 - 7. 8.5 (2 H, m),  
7. 6.3 - 7. 6.8 (3 H, m), 7. 2.5 - 7. 5.0 (4 H, m), 5. 9.9  
(1 H, bs), 5. 8.6 (1 H, q, J = 6. 6 Hz), 2. 2.4 (3 H, s),  
1. 5.0 - 1. 6.7 (3 H, m)

質量分析值(E S I -MS) 348 ( $M^+ + 1$ )

実施例 4.7

## 化合物47： 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-シアノフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

夫猶物也！此所謂「無子」也。故謂之「日」，物之「無所有」也。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6. 90–7. 76 (8H, m), 6. 13 (1H, q,  $J$  = 6. 6 Hz), 6. 01 (1H, bs), 2. 39 (3H, s), 2. 23 (3H, s like), 1. 53–1. 72 (3H, m)

貢益分析法(MS) + 1 = (M + 1)

化合物4-9：1-[2-(フルオロフェニル)エチル]N-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

The chemical structure of compound 1 is a 2-(4-chlorophenyl)-4-phenyl-5H-1,2-dioxole-5-carboxylic acid derivative. It features a central dioxole ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring has a nitrogen atom substituted with a nitro group (NO<sub>2</sub>). Attached to the dioxole ring are a phenyl group at position 4 and a carboxylic acid group (-COOH) at position 5. The carboxylic acid group is further substituted with a 4-(chlorophenoxy)methyl group (-CH<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl).

実施例27と同様な手法を用いて、表題の化合物47を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 4.00MHz): δ7.20-7.85 (8H, m), 6.02 (1H, q, J = 6.6Hz), 2.27 (3H,

質性分析體(FD-MS)381(M)

实施例 4.8

**化合物4-8：**(1R)-1-(2-ブロモフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

質量分析值(E S I =MS)335(M+1)

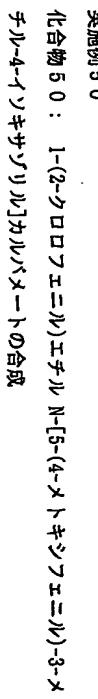
実施例27と同様な手法を用いて、表題の化合物49を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.90–7.75 (8H, m),

6. 15 (1H, q, J=6.4 Hz), 6. 02 (1H, bs), 2. 39 (3H, s), 2. 24 (3H, s), 1. 50-1. 70 (3H, m)

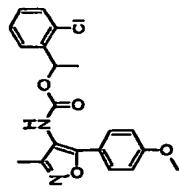
質量分析值(E S I =MS)335(M+1)

47



実施例 50

化合物⑥： 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



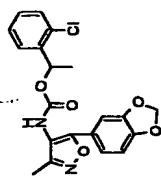
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 50 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7. 68 (2 H, b, s), 7. 20 - 7. 55 (4 H, m), 6. 92 (2 H, d,  $J$  = 9. 0 Hz), 5. 95 (1 H, b, s), 3. 83 (3 H, s), 2. 21 (3 H, s), 1. 35 - 1. 65 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 387, 389 ( $M^+ + 1$ )

実施例 5 1

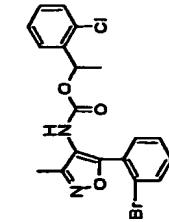
化合物 5 1 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2-ブロモフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 51 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6. 90 - 7. 60 (6 H, m), 6. 84 (1 H, d,  $J$  = 8. 3 Hz), 6. 20 (1 H, q,  $J$  = 6. 5 Hz), 5. 98 - 6. 08 (3 H, m), 2. 22 (3 H, s), 1. 35 - 1. 70 (3 H, m)

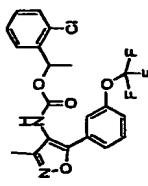
質量分析値(ESI-MS) 401 ( $M^+ + 1$ )



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 52 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7. 65 - 7. 70 (1 H, m), 7. 16 - 7. 50 (7 H, m), 6. 12 (1 H, q,  $J$  = 6. 5 Hz), 6. 00 - 6. 25 (1 H, m), 2. 28 (3 H, s), 1. 52 (3 H, b, s)

質量分析値(ESI-MS) 435, 437 ( $M^+ + 1$ )



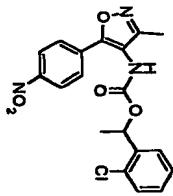
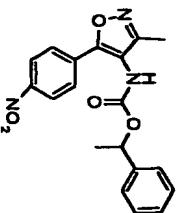
実施例 5 3  
化合物 5 3 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 55-7. 68 (2H, m), 7. 18-7. 50 (6H, m), 6. 16 (1H, q, J = 6. 5 Hz), 5. 92 (1H, b s), 2. 19 (3H, s), 1. 40-1. 60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)441 (M<sup>t</sup>+1)

#### 実施例 5 4

化合物 5 4 : 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



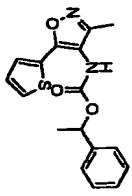
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 5 4を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8. 13-8. 18 (2H, m), 7. 75-7. 85 (2H, m), 7. 00-8. 00 (5H, m), 5. 92 (1H, b s), 5. 80 (1H, q, J = 6. 6 Hz), 2. 19 (3H, s), 1. 40-1. 65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)368 (M<sup>t</sup>+1)

#### 実施例 5 6

化合物 5 6 : 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(2-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 5 6を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 08-7. 60 (8H, m), 5. 65-6. 00 (2H, m), 2. 22 (3H, s), 1. 52-1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)329 (M<sup>t</sup>+1)

#### 実施例 5 5

化合物 5 5 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

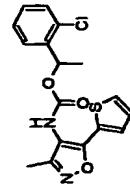
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 5 5を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 08-7. 60 (8H, m), 5. 65-6. 00 (2H, m), 2. 22 (3H, s), 1. 52-1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)329 (M<sup>t</sup>+1)

## 実施例 57

化合物 57 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(2-チエニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



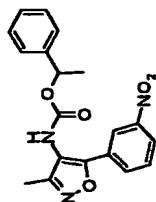
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 57 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 00-7. 65 (7 H, m), 6. 22 (1 H, q, J = 6. 6 Hz), 5. 98 (1 H, b s), 2. 25 (3 H, s), 1. 50-1. 70 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 363 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 58

化合物 58 : 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(3-ニトロフェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 59 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 8. 58 (1 H, d d, J = 2. 0 Hz), 8. 18-8. 23 (1 H, m), 8. 00-8. 05 (1 H, m), 7. 56 (1 H, d d, J = 8. 0 Hz), 7. 15-7. 35 (4 H, m), 6. 16 (1 H, q, J = 6. 6 Hz), 2. 22 (3 H, s), 1. 30-1. 67 (3 H, m)

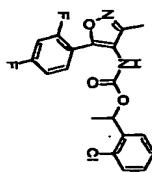
質量分析値(ESI-MS) 402 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 60

化合物 60 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 68 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 8. 59-8. 62 (1 H, m), 8. 20-8. 27 (1 H, m), 8. 00-8. 05 (1 H, m), 7. 58 (1 H, d d, J = 8. 1 Hz), 7. 20-7. 40 (5 H, m), 6. 00



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 60 を得た。

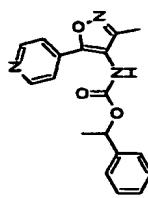
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.61–7.69 (1H, m),

7.20–7.50 (4H, m), 6.86–7.03 (2H, m), 6.14 (1H, q, J = 6, 6 Hz), 6.05–6.20 (1H, m), 2.26 (3H, s), 1.45–1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 393 (M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例 6 1

化合物 6 1 : 1-フェニルエチル N-[3-メチル-5-(4-ビリジル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 6 1 を得た。

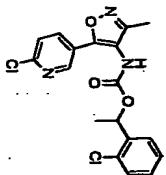
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.25–7.70 (6H, m), 6.23 (1H, q, J = 6, 6 Hz),

6.14 (1H, b s), 2.28 (3H, s), 1.55–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 358, 360 (M<sup>+</sup>+1)

#### 実施例 6 3

化合物 6 3 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(6-クロロ-3-ビリジル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



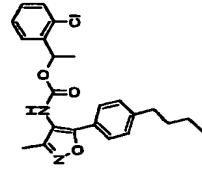
実施例 27 と同様な手法を用いて、表題の化合物 6 3 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.66 (2H, d, J = 5, 2 Hz), 7.57 (2H, b s), 7.25–7.50 (5H, m), 6.05 (1H, b s), 5.87 (1H, q, J = 6, 5 Hz), 2.25 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 324 (M<sup>+</sup>+1)

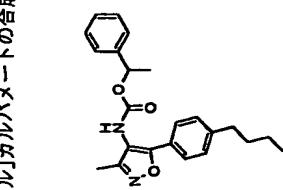
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8. 00 (1H, m), 7. 25–7. 50 (5H, m), 6. 19 (1H, q, J = 6. 5 Hz), 5. 99 (1H, b s), 2. 25 (3H, s), 1. 45–1. 65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 392, 394 (M<sup>+</sup>+1)



## 実施例 6 4

化合物 6 4 : 1-フェニルエチル N-[5-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8. 00 (1H, m), 7. 25–7. 50 (5H, m), 6. 19 (1H, q, J = 6. 5 Hz), 5. 99 (1H, b s), 2. 25 (3H, s), 1. 45–1. 65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 392, 394 (M<sup>+</sup>+1)

実施例 2 7と同様な手法を用いて、表題の化合物 6 5を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6. 15 (1H, q, J = 6. 4 Hz), 5. 91 (1H, b s), 2. 58 (2H, t, J = 7. 7 Hz), 2. 18 (3H, s), 1. 20–1. 60 (7H, m) 0. 87 (3H, t, J = 7. 3 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 413, 415 (M<sup>+</sup>+1)

実施例 2 7と同様な手法を用いて、表題の化合物 6 4を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 18–7. 70 (9H, m), 6. 65–6. 00 (2H, m), 2. 62 (2H, t, J = 7. 7 Hz), 2. 19 (3H, s), 1. 29–1. 70 (7H, m), 0. 92 (3H, t, J = 7. 3 Hz)

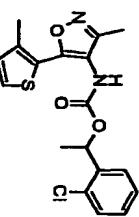
質量分析値(ESI-MS) 378 (M<sup>+</sup>+1)

## 実施例 6 5

化合物 6 5 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-ブチルフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 25–7. 50 (6H, m), 6. 72–6. 78 (1H, m), 5. 80–5. 95 (1H, m), 2. 50 (3H, s like), 2. 20 (3H, s), 1. 5–1. 68 (3H, m)

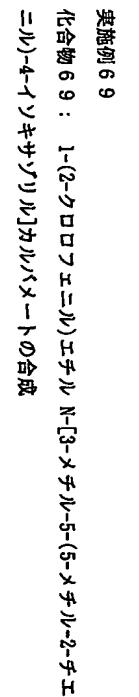
質量分析値(ESI-MS) 343 (M<sup>+</sup>+1)



実施例 6-7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 6-7 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.00–7.65 (5H, m), 6.75–6.80 (1H, m), 6.22 (1H, q, J=6.5 Hz), 5.94 (1H, b s), 2.58 (3H, s i k e), 2.23 (3H, s), 1.55–1.65 (3H, m)

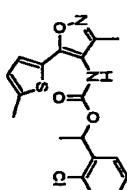
質量分析値 (ESI-MS) 377 (M<sup>+</sup>+1)



実施例 6-9

化合物 6-9 : 1-(2-chlorophenyl)ethyl N-[3-methyl-5-(5-methyl-2-phenyl-4-isoxazolyl)]carbamate の合成

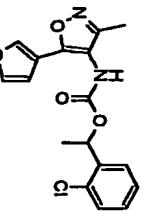
質量分析値 (ESI-MS) 347 (M<sup>+</sup>+1)



実施例 2-7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 6-9 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.20–7.55 (5H, m), 6.93 (1H, d, J=5.1 Hz), 6.21 (1H, q, J=6.5 Hz), 5.95 (1H, s), 2.49 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.50–1.60 (3H, m)

質量分析値 (ESI-MS) 377 (M<sup>+</sup>+1)



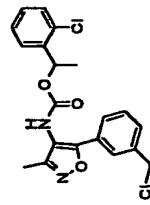
実施例 6-8

化合物 6-8 : 1-(2-chlorophenyl)ethyl N-[5-(3-phenyl-4-isoxazolyl)-3-methyl-2-phenyl-4-isoxazolyl]carbamate の合成

実施例 7-0

化合物 7-0 : 1-(2-chlorophenyl)ethyl N-[5-[3-(2-chlorophenyl)-4-isoxazolyl]-3-methyl-4-isoxazolyl]carbamate の合成

実施例 2-7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 6-8 を得た。



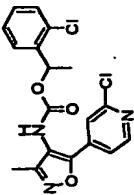
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7-1 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7. 20–7. 85 (8 H, m),  
6. 23 (1 H, q,  $J = 6. 8 \text{ Hz}$ ), 6. 04 (1 H, b s), 4. 58 (2 H, s), 2. 26 (3 H, s), 1. 50–1. 70 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 405, 407 ( $M^+ + 1$ )

実施例 7-1

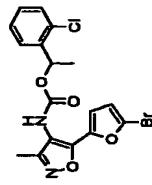
化合物 7-1: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(2-クロロ-4-ビリジル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7-3 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8. 39 (1 H, d,  $J = 5. 4 \text{ Hz}$ ), 7. 20–7. 55 (5 H, m), 7. 62 (1 H, s), 6. 16 (1 H, q,  $J = 6. 6 \text{ Hz}$ ), 6. 00 (1 H, b s), 2. 21 (3 H, s), 1. 35–1. 65 (3 H, m)

質量分析値(ESI-MS) 392, 394 ( $M^+ + 1$ )



実施例 7-2

化合物 7-2: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-フエニル-5-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7-2 を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8. 87, 1. 0–7. 50 (9 H, m),  
8. 5–5. 95 (1 H, m), 5. 17 (1 H, b s), 2. 44 (3 H, s), 2. 16 (3 H, s), 1. 36 (3 H, d,  $J = 6. 3 \text{ Hz}$ )

質量分析値(ESI-MS) 438, 439 ( $M^+ + 1$ )

実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 7-3 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7. 20–7. 55 (4 H, m),  
6. 75–6. 80 (1 H, m), 6. 43 (1 H, d,  $J = 3. 6 \text{ Hz}$ ), 6.

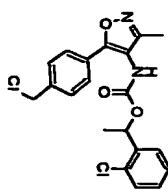
2.0 (1H, q, J = 6, 5 Hz), 2.24 (3H, s), 1.45–1.70

(3H, m)

質量分析値(ESI-MS)427 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例7 4

化合物7 4 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物7 4を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7.69 (2H, b s), 6.75

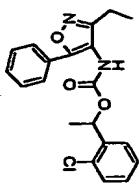
–7.60 (6H, m), 6.22 (1H, q, J = 6, 4 Hz), 5.98 (1H, b s), 4.53 (2H, s), 2.18 (3H, s), 1.45–1.62

(3H, m)

質量分析値(ESI-MS)405 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例7 5

化合物7 5 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-エチル-5-(3-フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物7 5を得た。

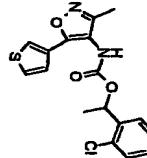
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7.75 (1H, b s), 7.00

–7.60 (6H, m), 6.22 (1H, q, J = 6, 4 Hz), 5.98 (1H, b s), 2.24 (3H, s), 1.50–1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)361 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例7 6

化合物7 6 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-エチル-5-フェニル)-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



実施例2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物7 6を得た。

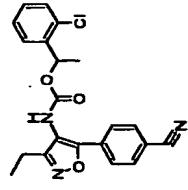
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7.5–7.85 (9H, m),

6.12–6.25 (1H, m), 5.97 (1H, b s), 2.64 (2H, m), 1.52–1.65 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7, 6 Hz)

質量分析値(ESI-MS)371 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例7 7

化合物77 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-シアノフェニル)-3-エチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



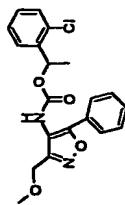
実施例27と同様な手法を用いて、表題の化合物77を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 6.7, 8.5 (2H, b s), 7, 6.9 (H, d,  $J = 8$ , 3 Hz), 7, 2.5–7, 5.5 (4H, m), 6, 2.1 (1H, q,  $J = 6$ , 6 Hz), 6, 0.1 (1H, b s), 2, 6.7 (2H, q,  $J = 7$ , 6 Hz), 1, 3.1 (3H, t,  $J = 7$ , 6 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 394, 396 ( $M^+ - 1$ )

実施例78

化合物78 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-(メトキシメチル)-5-フェニル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



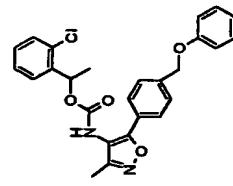
実施例27と同様な手法を用いて、表題の化合物78を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 6.7, 2.0–7, 7.8 (9H, m), 6, 0.5–6, 1.9 (1H, m), 4, 4.3–4, 6.0 (2H, m), 3, 3.1 (3H, s), 1, 4.0–1, 5.0 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 387, 389 ( $M^+ + 1$ )

実施例79

化合物79 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-(フェノキシメチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例27と同様な手法を用いて、表題の化合物79を得た。

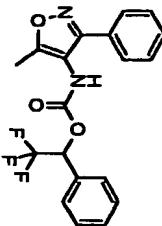
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 6.7, 7.6 (2H, b s), 7, 4.3–7, 5.5 (3H, m), 7, 2.5–7, 4.3 (6H, m), 6, 9.5–7, 0.2 (2H, m), 6, 2.2 (1H, q,  $J = 6$ , 6 Hz), 6, 0.0 (1H, b s), 5, 1.1 (1H, s), 4, 6.0 (1H, s), 2, 5.6 (3H, s), 1, 5.0 (1, 7.0 (3H, m))

質量分析値(ESI-MS) 463 ( $M^+ + 1$ )

実施例80

化合物80 : 2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

## オキシ]メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



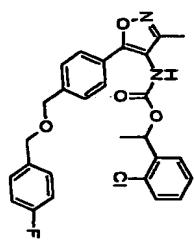
実施例1と同様な手法を用いて、表題の化合物8-0を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.18-7.60 (10H, m), 6.00-6.15 (2H, m), 2.33 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS) 375 (M<sup>+</sup>+1)

実施例8-1

化合物8-1: 1-フェニルアリル N-[5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



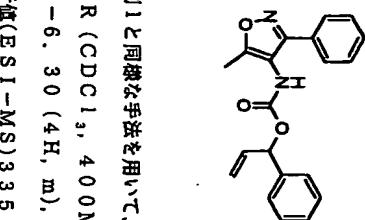
実施例2-7と同様な手法を用いて、表題の化合物8-2を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6.90-7.80 (12H, m), 6.15-6.25 (1H, m), 5.98 (1H, b s), 4.50-4.58 (4H, m), 2.13-2.17 (3H, s), 1.20-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 495 (M<sup>+</sup>+1)

実施例8-3

化合物8-3: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2,6-ジフルオロベンジル)オキシ]メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例1と同様な手法を用いて、表題の化合物8-1を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.00-7.75 (10H, m), 5.00-6.30 (4H, m), 2.37 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS) 335 (M<sup>+</sup>+1)

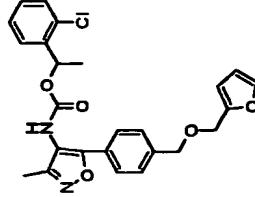
実施例8-2

化合物8-2: 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(4-フルオロベンジル)

化合物 8 4 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-[(2-フリルメトキシ)メチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成  
 $\delta$ : 1.9 (1H, q, J=6, 6 Hz), 4.65 (2H, s), 4.59 (2H, s), 2.23 (3H, s), 1.47-1.65 (3H, m)  
 質量分析値(ESI-MS) 51.3 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 8 4

化合物 8 4 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-[(2-フリルメトキシ)メチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 8 5を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.80-7.80 (10H, m), 6.43 (1H, s), 6.20 (1H, q, J=6, 5 Hz), 4.54 (3H, s), 4.43 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.45-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 46.7 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 8 6

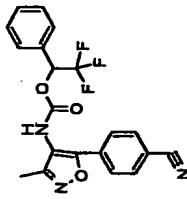
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 8 4を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.80-7.80 (9H, m), 6.31-6.36 (2H, m), 6.20 (1H, q, J=6, 5 Hz), 5.98 (1H, bs), 4.56 (2H, s), 4.50 (2H, s), 2.23 (3H, s), 1.48-1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 46.7 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 8 5

化合物 8 5 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-[(3-フリルメトキシ)メチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



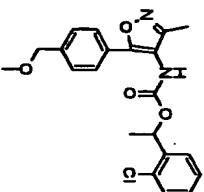
実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 8 6を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.00-7.80 (9H, m), 6.22 (1H, bs), 6.06 (1H, q, J=6, 7 Hz), 2.20 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS)402 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 8 7

化合物 8 7 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 8 7を得た。

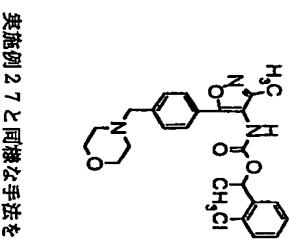
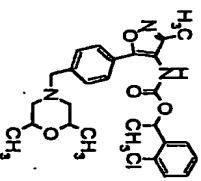
$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 6. 80 - 7. 75 (8H, m),

6. 15 (1H, q, J = 6. 5 Hz), 5. 93 (1H, bs), 4. 43 (2H, s), 3. 35 (3H, s), 2. 18 (3H, s), 1. 30 - 1. 60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)401 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 8 8

化合物 8 8 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-(モルフォリノメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 8 8を得た。

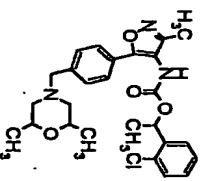
$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 6. 95 - 7. 80 (8H, m), 5.

9. 5 - 6. 25 (2H, m), 3. 64 - 3. 74 (2H, m), 3. 49 (2H, s), 2. 64 - 2. 72 (2H, m), 2. 24 (3H, s), 1. 55 - 1. 82 (5H,

質量分析値(ESI-MS)454 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 8 9

化合物 8 9 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-[4-[2,6-ジメチルモルフオリノメチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 8 9を得た。

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 6. 95 - 7. 80 (8H, m), 5.

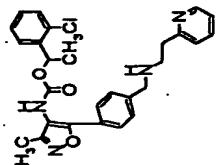
9. 5 - 6. 25 (2H, m), 3. 64 - 3. 74 (2H, m), 3. 49 (2H, s), 2. 64 - 2. 72 (2H, m), 2. 24 (3H, s), 1. 55 - 1. 82 (5H,

m), 1. 1 3 (6 H, d, J=6, 4 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 4 8 4 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 9 0

化合物 9 0 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-[4-[(2-(2-ビリジル)エチル)アミノ]メチル]フェニル)-4-イソキサゾリルカルバメートの合成



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 1を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 4 0 0 MHz) : δ 6. 9 5 - 7. 8 0 (8 H, m), 6. 5 3 (1 H, bs), 6. 2 1 (1 H, q, J=6, 2 Hz), 3. 9 9 - 4. 0 7 (1 H, m), 3. 8 0 - 3. 8 7 (3 H, m), 3. 7 0 - 3. 7 8 (1 H, m), 2. 6 9 - 2. 7 3 (2 H, m), 2. 2 3 (3 H, s), 1. 8 3 - 2. 0 0 (4 H, m), 1. 3 5 - 1. 7 5 (3 H, m)

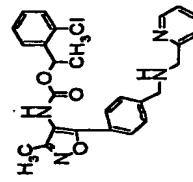
(質量分析値(ESI-MS) 4 7 0, 4 7 2 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 9 2

化合物 9 2 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(2-ビリジルメチル)アミノ]メチル]フェニル)-4-イソキサゾリルカルバメートの合成

## 実施例 9 1

化合物 9 1 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(2-(2-フランジルメチル)アミノ]メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメト



実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 2を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 4 0 0 MHz) : δ 8. 5 8 - 8. 5 5 (1 H, m), 6. 8 0 (1 H, m), 6. 5 0 (1 H, bs), 6. 2 1 (1 H, q, J=6, 3 Hz), 3. 8 5 (2 H, s), 2. 9 7 - 3. 1 0 (4 H, m), 2. 2 3 (3 H, s), 1. 6 2 (3 H, bs)

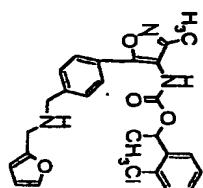
(質量分析値(ESI-MS) 4 9 1, 4 9 3 ( $M^+ + 1$ )

6. 9.0 - 7.75 (11H, m), 6.64 (1H, b s), 6.21 (1H, q, J = 6, 4 Hz), 3.91 (2H, s), 3.86 (2H, s), 2.22 (3H, s), 1.30 - 1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)477, 479 ( $M^{\ddagger}+1$ )

#### 実施例 9 3

化合物 9 3： 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2-フリルメチル)アミノ]メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリルカルバメートの合成

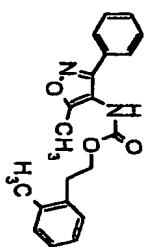


実施例 2 7 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 3を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.95 - 7.80 (8H, m), 5.98 - 6.35 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.30 - 1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)466, 468 ( $M^{\ddagger}+1$ )

実施例 9 5  
化合物 9 5： 2-メチルフェニル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



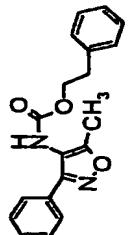
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 5を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7.59 (2H, d d, J = 4, 17 Hz, J = 5, 6.1 Hz), 7.38 (2H, d d, J = 3, 4.2 Hz, J = 5, 6.1 Hz), 7.09 (5H, m), 3.78 (2H, t, J = 6, 8.3 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6, 8.3 Hz), 2.34 (3H, b s), 2.27 (3H, s)

質量分析値(FD-MS)336 ( $M^{\ddagger}$ )

#### 実施例 9 6

化合物 9 6 : フェネチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



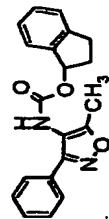
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 6を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 4.00 MHz) : 7. 37 (2H, m), 7. 25 (2H, m), 7. 18 (6H, m), 3. 80 (2H, t, J = 6. 59 Hz), 2. 81 (2H, t, J = 6. 59 Hz), 2. 32 (3H, s), 2. 18 (3H, b s)

質量分析値(FD-MS) 322 (M<sup>+</sup>)

実施例 9 7

化合物 9 7 : 2,3-ジヒドロ-1H-1-インデンニル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

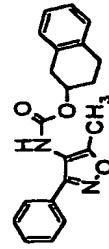


実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 7を得た。

質量分析値(FD-MS) 334 (M<sup>+</sup>)

実施例 9 8

化合物 9 8 : 1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレンニル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

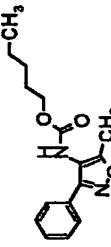


実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 8を得た。

質量分析値(FD-MS) 348 (M<sup>+</sup>)

実施例 9 9

化合物 9 9 : ベンチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



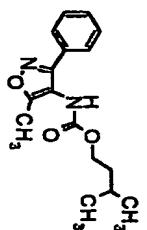
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 9 9を得た。

質量分析値(FD-MS) 288 (M<sup>+</sup>)

実施例 1 0 0

化合物 1 0 0 : イソベンチル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成

実施例 102 : 4-ベンゼニル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成



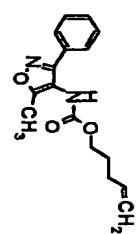
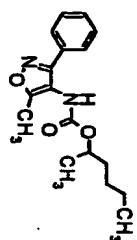
実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 100 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 61 (2H, b s), 7. 39 (3H, m), 4. 11 (2H, m), 3. 36 (3H, s), 1. 49 (3H, m), 0. 83 (6H, b s)

質量分析値(FD-MS) 288 (M<sup>+</sup>)

実施例 101  
化合物 101 : 1-メチルベンツル N-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリ

ル)カルバメートの合成



実施例 1 と同様な手法を用いて、表題の化合物 102 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 61 (2H, b s), 7. 39 (3H, m), 4. 93 (3H, m), 4. 09 (2H, m), 2. 36 (3H, s), 2. 10 (2H, m), 1. 73 (2H, m)

質量分析値(FD-MS) 286 (M<sup>+</sup>)

実施例 103

化合物 103 : 1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-[4-((2-(2-ビン)エチル)アミノ)メチル]フェニル]-4-イソキサゾリル)カルバメートの合成  
メチル 3-オキソブタノエート (2.9, 4g) をメタノール (30. 0mL) に溶解させ、室温にて 40 % -メチルアミンメタノール溶液 (32. 0mL) を滴下し、1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒をそのまま濾過、除去し、真空ポンプにて乾燥を行ない、メチル 3-(メチルアミノ)-2-ブテノエート (3.1, 8.8, 収率 9.7%) を得た。続いて、メチル 3-(メチルアミノ)-2-ブテノエート (5, 3.8g) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解させ、室温にてビリジン (5, 0mL) を滴下した。氷冷下にて、バラークロロメチルベンゾイルクロライド (8, 0g) を滴下し、室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後、蒸留水を加え、エーテルにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮を行ない、残渣を真空ポンプにて乾燥した。

質量分析値(FD-MS) 302 (M<sup>+</sup>)  
繰りて、残渣を酢酸 (30. 0mL) に溶解し、室温にて塩酸ヒドロキシルアミ

ン（2.8 g）を添加し、1時間30分加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応系内を中性にし、エーテルを用いて分液抽出を行なった。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過を行なった。残渣をヘキサン-アセトン系のカラムで精製する事により、メチル 5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルガルカルカラムクロマトグラフィーで精製する事により、メチルがキシレート（5.42 g, 収率49.0%）を得た。

メチル 5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルカルがキシレート（5.418 g）をテトラヒドロフラン/蒸留水=2/1（100.0 ml）に溶解させ、室温にて水酸化リチウム（1.9 g）を添加し、同温度にて7時間攪拌した。反応終了後、5%塩酸水を加え系内を酸性にし、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濾過を行ない、残渣を真空ポンプにて乾燥し、有用中間体である、メチル 5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルカルがン酸（4.82 g, 収率94.0%）を得た。

メチル 5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルカルがン酸（4.82 g）を、無水トルエン（100.0 ml）に溶解させた。静いて、室温にてジフェニルリシン酸アシド（5.0 ml）、トリエチルアミン（2.9 ml）をそれぞれ加え、120℃にて30分攪拌した。室温にて放置した後、1-(2-クロロフェニル)-1-エタノール（2.9 ml）を加え、再び120℃にて2時間攪拌した。反応終了後、室温にて放冷後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濾過を行ない、残渣をヘキサン-アセトン系のカラムで精製することにより、1-(2-クロロフェニル)エチルN-5-[4-クロロメチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルバメート（3.81 g, 収率49.0%）を得た。

繰りて、得られた1-(2-クロロフェニル)エチルN-5-[4-クロロメチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾールカルバメート（100 ml）を塩化メチレン（3.0 ml）に溶解させ、室温にてトリエチルアミン（205.0 μl）、2-(2-ビリジル)-1-エタノールアミン（100 μl）

を添加し、同温度にて12時間攪拌した。反応終了後、蒸留水を加え、クロロホルムにて分液抽出し、飽和食塩水を用いて洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥、濾過を行ない、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する事により、発題の化合物1を（77 mg, 63.6%）で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.51 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.00-7.69 (11H, m), 6.50 (1H, b s), 6.21 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.85 (2H, s), 2.99-3.01 (4H, m), 2.23 (3H, s), 1.40-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 491 (M<sup>+</sup>+1)

実施例1 04～169  
実施例1 03と同様な手法を用いて、下記の化合物104～169を得た。これらの化合物の構造は図1に示す。

## 化合物104

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(テトラヒドロ-2-フルオロメチル)アミノ]メチル)フェニル]-4-イソキサゾリルカルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.00-7.80 (8H, m), 6.53 (1H, b s), 6.21 (1H, q, J = 6.2 Hz), 3.99-4.06 (2H, m), 3.70-3.85 (3H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.50-2.00 (7H, m)

質量分析値(ESI-MS) 470, 472 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物105

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[3-メチル-5-(4-[(2-ビリジルメチル)アミノ]メチル)フェニル]-4-イソキサゾリルカルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.8, 6.3-8.58 (1H, m), 7.00-7.80 (11H, m), 6.64 (1H, b s), 6.21 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.91 (2H, s), 3.86 (2H, s), 2.22

(3H, s), 1. 30-1. 70 (3H, m)

**質量分析値(ESI-MS)477, 479 ( $M^{+}+1$ )**

**化合物106**

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2-フリルメチル)アミノ]メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリルカルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7. 00-7. 80 (9H, m),  
6. 00-6. 34 (4H, m), 3. 81 (3H, s), 3. 79 (3H, s),  
2. 24 (3H, s), 1. 35-1. 75 (3H, m)

**質量分析値(ESI-MS)466, 468 ( $M^{+}+1$ )**

**化合物107**

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2-フリルメチル)スルファン]メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリルカルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7. 72 (1H, bs), 7. 25  
-7. 60 (8H, m), 6. 32-6. 34 (1H, m), 6. 22 (1H, q,  
J = 6, 6 Hz), 6. 15-6. 18 (1H, m), 3. 71 (2H, s), 3.  
5. 8 (2H, s), 2. 25 (3H, s), 1. 35-1. 70 (3H, m)

**質量分析値(ESI-MS)483 ( $M^{+}+1$ )**

**化合物110**

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-[4-((2-(3-ビリジル)エチル)アミノ)メチル]フェニル)-4-イソキサゾリルカルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8. 42-8. 47 (2H, m),  
7. 70 (2H, bs), 7. 00-7. 55 (8H, m), 6. 50 (1H, b  
s), 6. 19-6. 25 (1H, m), 3. 83 (2H, s), 2. 79-2.  
92 (4H, m), 2. 24 (3H, s), 1. 30-1. 75 (3H, m)

**質量分析値(ESI-MS)491, 493 ( $M^{+}+1$ )**

**化合物111**

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-[4-((2-(4-ピリジル)エチル)アミノ)メチル]フェニル)-4-イソキサゾリルカルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8. 47-8. 49 (2H, m),  
7. 70 (2H, bs), 7. 00-7. 55 (8H, m), 6. 46 (1H, b  
s), 6. 21 (1H, q, J = 6, 4 Hz), 3. 82 (2H, s) 2. 78-  
2. 95 (4H, m), 2. 24 (3H, s), 1. 30-1. 75 (3H, m)

**質量分析値(ESI-MS)491, 493 ( $M^{+}+1$ )**

**化合物112**

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2-フルオロエチル)アミノ]メチル]フェニル)-4-イソキサゾリルカルバメート

エニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.72 (2H, b s), 7.00  
-7.50 (6H, m), 6.22 (1H, q, J=6.4 Hz), 6.10 (1H, b s), 4.63 (1H, t, J=4.8 Hz), 4.51 (1H, t, J=4.7 Hz), 3.88 (1H, s), 2.96 (1H, t, J=4.8 Hz), 2.89 (1H, t, J=4.8 Hz), 2.25 (3H, s), 1.30-1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 432, 434 (M<sup>+</sup>+1)

#### 化合物 113

エチル 3-(4-[4-[(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル]アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.20-7.75 (8H, m), 6.21 (1H, q, J=6.6 Hz), 6.00 (1H, b s), 4.16 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.86 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.54 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.26 (3H, s), 1.63 (3H, b s), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 486, 488 (M<sup>+</sup>+1)

#### 化合物 114

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-[4-[(5-メチル-2-ピラジル)メチル]アミノ)メチル)フェニル]-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.47 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.20-7.72 (8H, m), 6.15-6.25 (1H, m), 6.00 (1H, b s), 3.94 (2H, s), 3.89 (2H, s), 2.56 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.00-1.75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 492, 494 (M<sup>+</sup>+1)

#### 化合物 115

メチル 3-((4-[4-[(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル]アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.71 (2H, b s), 7.25 -7.55 (6H, m), 6.21 (1H, q, J=6.6 Hz), 6.15 (1H, b s), 3.75 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.66-2.71 (2H, m), 2.54-2.60 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.25-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 489 (M<sup>+</sup>+1)

#### 化合物 116

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-((エチルアミノ)メチル)フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.70 (2H, b s), 7.20 -7.50 (6H, m), 6.32 (1H, b s), 6.21 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.84 (3H, s), 2.75 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.3 (3H, s), 1.35-1.70 (3H, m), 1.21 (3H, q, J=7.1 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 414, 416 (M<sup>+</sup>+1)

#### 化合物 117

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-(4-[(プロピルスルファニル)メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.71 (2H, b s), 7.20 -7.50 (6H, m), 6.21 (1H, q, J=6.4 Hz), 6.08 (1H, b s), 3.71 (2H, s), 2.40 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.24 (3H, s), 1.30-1.65 (5H, m), 0.96 (3H, t, J=7.5 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 445 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物118

メチル 2-((4-[4-[(1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 72 (2H, bs), 7. 25 -7. 55 (6H, m), 6. 21 (1H, q, J=6. 5 Hz), 6. 11 (1 H, bs), 3. 84 (3H, s), 3. 72 (3H, s), 3. 07 (2H, s), 2. 24 (3H, s), 1. 35-1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)475 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物121

2-((4-[4-[(1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)アセティック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6. 90-7. 70 (9H, m), 6. 14 (1H, q, J=6. 4 Hz), 3. 64 (2H, bs), 3. 09 (2 H, bs), 2. 16 (3H, s), 1. 30-1. 60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)483 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物122

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-[4-[(2R)-2-アミノ-3-エチル]-3-ブチニル]スルファニル)メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 72 (2H, bs), 7. 00 -7. 55 (6H, m), 6. 21 (1H, q, J=6. 6 Hz), 4. 15-4. 25 (2H, m), 3. 76 (2H, s), 3. 57-3. 62 (1H, m), 2. 79-2. 85 (1H, m), 2. 62-2. 70 (1H, m), 2. 24 (3H, s), 1. 35-1. 80 (3H, m), 1. 26 (3H, t, J=7. 1 Hz)

質量分析値(ESI-MS)518 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物123

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-(4-[(アリルスルファニル)メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 71 (2H, bs), 7. 20 -7. 60 (6H, m), 6. 21 (1H, q, J=6. 5 Hz), 6. 10 (1 H, bs), 3. 74 (2H, s), 3. 69 (2H, t, J=6. 0 Hz), 2. 63 (2H, t, J=6. 0 Hz), 2. 24 (3H, s), 2. 11 (1H, b s), 1. 35-1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)465 (M<sup>+</sup>+23), 443 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物120

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(4-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 71 (2H, bs), 7. 20 -7. 60 (6H, m), 6. 21 (1H, q, J=6. 4 Hz), 6. 09 (H, bs), 5. 74-5. 88 (1H, m), 5. 05-5. 18 (2H, s), 3. 67 (2H, s), 3. 02 (2H, d, J=7. 1 Hz), 2. 24 (3H, s), 1. 30-1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)447 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物124

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-{(フェネチルスルfonyl)アミノ}-4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 10-7. 80 (13H, m),

6. 21 (1H, q, J=6. 4 Hz), 3. 70 (2H, s), 2. 82-2.

88 (2H, m), 2. 63-2. 69 (2H, m), 2. 23 (3H, s), 1.

25-1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 529 (M<sup>+</sup>+23)

化合物 1 2 8

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-[3-(エトキシメチル)フェニル]-3-メチル-

4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 20-7. 75 (8H, m),

6. 17-6. 25 (1H, m), 4. 46 (2H, s), 3. 38 (3H, s),

2. 24 (3H, s), 1. 40-1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 423 (M<sup>+</sup>+23)

化合物 1 2 9

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(5-[3-(エトキシメチル)フェニル]-3-メチル-

4-イソキサゾリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 20-7. 80 (8H, m),

6. 20 (1H, q, J=6. 6 Hz), 4. 50 (2H, s), 3. 53 (2H,

q, J=7. 1 Hz), 2. 24 (3H, s), 1. 47-1. 55 (3H, m),

1. 23 (3H, t, J=7. 0 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 437 (M<sup>+</sup>+23)

化合物 1 3 0

1-(2-[(4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-

イソキサゾリル]ベンジル)スルfonyl)アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 6. 80-7. 75 (8H, m),

6. 38 (1H, b s), 6. 19 (1H, q, J=6. 1 Hz), 3. 71 (2

H, s), 2. 50-2. 70 (4H, m), 2. 22 (3H, s), 1. 30-

1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 497 (M<sup>+</sup>+23)

化合物 1 3 1

1-(2-[(4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチル-

5-イソキサゾリル]ベンジル)スルfonyl)カルバミックアシツ

F

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 00-7. 75 (8H, m),

6. 17 (1H, q, J=6. 4 Hz), 3. 25-3. 80 (3H, m), 2.

96-3. 20 (2H, m), 2. 18 (3H, s), 1. 38 (3H, s), 1.

化合物 1 2 7

N-[2-((4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルfonyl)アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 7. 00-7. 75 (8H, m),

6. 24 (1H, b s), 6. 15 (1H, q, J=6. 5 Hz), 3. 76 (2

H, s), 3. 60 (3H, s), 2. 98 (2H, s), 2. 20 (3H, s),

1. 45-1. 60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 497 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物131

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリルカルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6. 90-7. 75 (8H, m),  
6. 16 (1H, q, J=6. 4 Hz), 3. 66 (2H, s), 3. 54-3.  
6. 2 (2H, m), 2. 52 (2H, b s), 2. 19 (3H, s), 1. 35-  
1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)469 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物132

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(3-[(エチルスルファニル)メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリルカルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 00-7. 80 (8H, m),  
6. 21 (1H, q, J=6. 1 Hz), 6. 00 (1H, b s), 3. 70 (2H, s), 2. 39 (2H, q, J=7. 3 Hz), 2. 23 (3H, s), 1.  
3. 0-1. 70 (3H, m), 1. 19 (3H, t, J=7. 3 Hz)

質量分析値(ESI-MS)454 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物133

メチル 2-((4-([(1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル)ベンジルスルファニル)アセテート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 00-7. 80 (8H, m),  
6. 15 (1H, q, J=6. 5 Hz), 6. 03 (1H, b s), 4. 21 (1H, d, J=13. 1 Hz), 4. 05 (1H, d, J=13. 0 Hz), 3. 74 (3H, s), 3. 54 (1H, d, J=13. 0 Hz), 3. 44 (1H, d, J=13. 0 Hz), 2. 19 (3H, s), 1. 53 (3H, b s)

質量分析値(ESI-MS)513 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物135

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)スルファニル]メチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリルカルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 72 (2H, b s), 7. 20-7. 60 (6H, m), 6. 21 (1H, q, J=6. 5 Hz), 6. 11 (1H, b s), 3. 76 (3H, s), 3. 45-3. 75 (2H, m), 2. 50-2. 70 (3H, m), 2. 24 (3H, s), 2. 02 (1H, b s), 1. 60 (3H, b s)

質量分析値(ESI-MS)499 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物136

1-(2-クロロフェニル)エチル N-(3-メチル-5-(4-[(1H,1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル)カルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8. 09 (1H, s), 7. 20-7. 75 (8H, m), 6. 21 (1H, q, J=6. 6 Hz), 6. 11 (1H, b s), 4. 36 (2H, s), 2. 24 (3H, s), 1. 30-1. 75 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)492 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物134

## 化合物137

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[3-メチル-5-(4-[(1-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)スルファニル]メチル)フェニル]-4-イソキサソリルカルボニル)アミノ)-3-メトキシ-5-イソキサソリル]ベンジル]スルファニル)アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.72 (2H, bs), 7.25  
-7.65 (6H, m), 6.21 (1H, q, J=6, 5 Hz), 5.99 (1H, bs), 4.56 (2H, s), 3.94 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.30-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 507 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 138

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[3-メチル-5-[4-((2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]スルファニル)メチル)フェニル]-4-イソキサソリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.73 (2H, bs), 7.20  
-7.55 (6H, m), 6.54 (1H, bs), 6.21 (1H, q, J=6, 5 Hz), 6.12 (1H, bs), 3.74 (2H, s), 3.12 (2H, s), 2.75 (3H, d, J=4, 9 Hz), 2.25 (3H, s), 1.30-1.70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 474 (M<sup>+</sup>+1), 496 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 139

1-(2-クロロフェニル) エチル N-[5-(4-[(2-(2-フリルメチル)アミノ)-2-オキソエチル]スルファニル)メチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサソリルカルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.20-7.75 (9H, m), 6.83 (1H, bs), 6.10-6.26 (4H, m), 4.32 (2H, d, J=5, 4 Hz), 3.64 (2H, s), 3.05 (2H, s), 2.17 (3H, s), 1.30-1.65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 562 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 140

エチル 2-((3-[4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサソリル]ベンジル)スルファニル)アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.00-7.80 (8H, m), 6.32 (1H, bs), 6.20 (1H, q, J=6, 4 Hz), 4.05-4.20 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.02 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.30-1.70 (3H, m), 1.24 (3H, t, J=7, 2 Hz)

z)

質量分析値(ESI-MS) 487 (M<sup>+</sup>-1), 511 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 141

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(5-(3-[(アリルスルファニル)メチル]フェニル)-3-メチル-4-イソキサソリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.00-7.75 (8H, m), 6.16 (1H, q, J=6, 6 Hz), 5.95 (1H, bs), 5.65-5.77 (1H, m), 4.97-5.10 (2H, m), 3.60 (2H, s), 2.95 (2H, dt, J=7, 1 Hz), 2.19 (3H, s), 1.45-1.60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 441 (M<sup>+</sup>-1), 465 (M<sup>+</sup>+23)

## 化合物 142

1-(2-クロロフェニル) エチル N-(3-メチル-5-(3-[(フェネチルスルファニル)メチル]フェニル)-4-イソキサソリル)カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.00-7.75 (13H, m), 6.15 (1H, q, J=6, 4 Hz), 5.90 (1H, bs), 3.64 (2H, s), 2.76 (2H, t, J=7, 3 Hz), 2.59 (2H, t, J=7, 8 Hz), 2.19 (3H, s), 1.45-1.52 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 505 (M<sup>+</sup>-1), 529 (M<sup>+</sup>+23)

**化合物 143**  
<sup>1</sup>-[2-(クロロフェニル)エチル-N-(3-メチル-5-[4-[(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6. 00-8. 00 (11H, m),  
 4. 23 (2H, s), 2. 23 (3H, s), 1. 00-1. 65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)468 (M<sup>+</sup>-1), 492 (M<sup>+</sup>+2, 3)

**化合物 144**

4-[4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジルエタンテオエート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 20-7. 75 (8H, m),  
 6. 05-6. 15 (2H, m), 4. 04 (2H, s), 2. 28 (3H, s),  
 2. 15 (3H, s), 1. 25-1. 65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)445 (M<sup>+</sup>+1)

**化合物 145**

1-(2-クロロフェニル)エチル-N-[5-[4-((2-(アセチルアミノ)エチル)スルファニル)メチル]フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6. 80-7. 75 (8H, m),  
 6. 54 (1H, bs), 6. 13 (1H, q, J=6. 3 Hz), 5. 84 (1H, bs), 3. 64 (2H, s), 3. 24 (2H, d, J=5. 8 Hz), 2. 46 (2H, t, J=5. 8 Hz), 2. 16 (3H, s), 1. 86 (3H, s), 1. 25-1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)488 (M<sup>+</sup>+1), 510 (M<sup>+</sup>+2, 3)

**化合物 146**

メチル-3-((4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-3-エチル-5-イソキサゾリル]ベンジルスルファニル)メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 00-7. 80 (8H, m),

**化合物 147**

3-((4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-3-エチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)プロパンイックアシッド  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6. 70-7. 75 (8H, m), 6. 00-6. 18 (2H, m), 3. 67 (2H, s), 2. 49-2. 64 (6H, m), 1. 16-1. 60 (6H, m)

質量分析値(ESI-MS)489 (M<sup>+</sup>+1), 511 (M<sup>+</sup>+2, 3)

**化合物 148**

2-((4-[(4-((1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファニル)プロパンイックアシッド  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 64 (2H, bs), 6. 80-7. 50 (6H, m), 6. 14 (1H, q, J=6. 5 Hz), 3. 86 (1H, d, J=13. 7 Hz), 3. 74 (1H, d, J=13. 7 Hz), 3. 21 (1H, q, J=7. 3 Hz), 2. 17 (3H, s), 1. 30-1. 60 (3H, m), 1. 33 (3H, d, J=7. 3 Hz)  
 質量分析値(ESI-MS)475 (M<sup>+</sup>+1), 497 (M<sup>+</sup>+2, 3)

**化合物 149**

1-(2-クロロフェニル)エチル-N-(3-メチル-5-[4-[(2-(1H-2-ビロリルカルボニル)アミノ)エチル]スルファニル)メチル]フェニル)-4-イソキサゾリル]カルバメート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 68 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 00-7. 55 (7H, m), 6. 89 (1H, bs), 6. 52

(1H, s), 5. 95-6. 40 (3H, m), 3. 76 (2H, s), 3. 45 (1H, b s), 3. 11 (1H, b s), 2. 63 (2H, s), 2. 25 (3H, s), 1. 59 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS)539 (M<sup>+</sup>+1)

## 化合物 150

1-(2-クロロフェニル)エチル N-[5-(4-[(2-クロロエチル)スルファニル]カルボニル)アミノ)-3-メチルフェニル)-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 71 (2H, b s), 7. 00 -7. 60 (6H, m), 6. 20 (1H, q, J=6. 5 Hz), 5. 96 (1H, b s), 3. 72 (2H, t, J=7. 2 Hz), 3. 09 (2H, t, J=7. 2 Hz), 2. 28 (3H, s), 1. 30-1. 70 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)417, 419 (M<sup>+</sup>+1), 441 (M<sup>+</sup>+2 3)

## 化合物 153

メチル 2-{4-[(4-[(1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ)-3-エチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 25-7. 80 (8H, m), 6. 21 (1H, q, J=6. 6 Hz), 5. 97 (1H, b s), 3. 85 (2H, s), 3. 79 (3H, s), 3. 07 (2H, s), 2. 66 (2H, q, J=7. 6 Hz), 1. 50-1. 70 (3H, m), 1. 30 (3H, t, J=7. 6 Hz)

質量分析値(ESI-MS)511 (M<sup>+</sup>+2 3)

## 化合物 151

2-{4-[(4-[(1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)-1-エタンスルフォニクアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9. 44 (1H, s), 7. 40-8. 00 (8H, m), 6. 05 (1H, q, J=6. 4 Hz), 4. 57 (1H, s), 3. 85 (1H, s), 3. 25-3. 30 (2H, m), 2. 70 (3H, s), 2. 15-2. 25 (2H, m), 1. 30-1. 45 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS)509, 511 (M<sup>+</sup>-1)

## 化合物 154

2-{4-[(4-[(1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ)-3-エチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)アセティックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6. 76-7. 60 (9H, m), 6. 03 (1H, q, J=6. 4 Hz), 3. 40-3. 65 (2H, m), 3. 02 (2H, b s), 2. 40-2. 55 (2H, m), 1. 10-1. 46 (6H, m)

質量分析値(ESI-MS)497 (M<sup>+</sup>+2 3)

## 化合物 152

3-{4-[(4-[(1-(2-クロロフェニル)エトキシ]カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)-1-ブロバンスルフォニックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9. 70 (1H, s), 7. 30-7. 90 (8H, m), 6. 90-6. 05 (1H, m), 4. 52 (1H, s), 3. 76 (1H, s), 3. 14-3. 23 (2H, m), 2. 48-2. 53 (3H, s)

## 化合物 155

1-(2-フルオロフェニル)エチル N-[5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル]カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 74 (2H, b s), 6. 90 -7. 50 (6H, m), 6. 13 (1H, q, J=6. 6 Hz), 6. 02 (1H, b s), 4. 60 (2H, s), 2. 24 (3H, s), 1. 50-1. 70

(3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 387 (M<sup>+</sup>-1)質量分析値(ESI-MS) 509, 511 (M<sup>+</sup>+1)

化合物 156

メチル 3-[4-[4-((1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ]-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジルスルファニルプロパンエート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 64 (2H, b s), 6. 80 -7. 40 (6H, m), 6. 06 (1H, q, J=6. 6 Hz), 5. 99 (1H, b s), 3. 68 (2H, s), 3. 61 (3H, s), 2. 59-2. 60 (2H, m), 2. 47-2. 52 (2H, m), 2. 16 (3H, s), 1. 48-1. 65 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 495 (M<sup>+</sup>+2 3)

化合物 159

3-((3-[(1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジルスルファニル)プロパンイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 00-7. 90 (8H, m), 6. 28 (1H, b s), 6. 18 (1H, q, J=6. 4 Hz), 3. 67 (2H, s), 2. 45-2. 65 (4H, m), 2. 20 (3H, s), 1. 40-1. 60 (3H, m)

質量分析値(ESI-MS) 473 (M-1) 497 (M<sup>+</sup>+2 3)

化合物 160

1-(2-フルオロフェニル)エチル N-{5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-エチル-4-イソキサゾリル}カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 71 (2H, b s), 6. 90 -7. 50 (6H, m), 6. 10 (1H, q, J=6. 6 Hz), 5. 95 (1H, b s), 4. 58 (2H, s), 2. 63 (2H, q, J=7. 6 Hz), 1. 50-1. 70 (3H, m), 1. 27 (3H, t, J=7. 6 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 401 (M<sup>+</sup>-1)

化合物 161

2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル N-{5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-メチル-4-イソキサゾリル}カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 69 (2H, d, J=7. 3 Hz), 7. 20-7. 60 (7H, m), 6. 32 (1H, b s), 6. 10-6. 20 (1H, m), 4. 59 (2H, s), 2. 24 (3H, s)

質量分析値(ESI-MS) 425 (M<sup>+</sup>+1), 445, 447 (M<sup>+</sup>+2 3)

-質量分析値(ESI-MS) 481 (M<sup>+</sup>+2 3)

化合物 158

2-((3-[(1-(2-クロロフェニル)エトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル)スルファンスルファニックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6. 90-8. 20 (8H, m), 6. 00-6. 20 (2H, m), 4. 43 (1H, b s), 3. 57 (2H, s), 2. 55-3. 20 (4H, m), 2. 09 (3H, s), 1. 00-1. 75 (3H, m)

化合物 162

メチル 3-{[4-(3-メチル-4-{[(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ)-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパンエート  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 20-7. 75 (9 H, m),  
6. 25 (1 H, b s), 6. 10-6. 20 (1 H, m), 3. 75 (2 H,  
s), 3. 69 (3 H, s), 2. 66-2. 72 (2 H, m), 2. 53-2.  
59 (2 H, m), 2. 24 (3 H, s)

質量分析値(ESI-MS) 531, 532 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 1 6 3

メチル 3-{[4-(3-エチル-4-{[(2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ)-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパンエート

3-{[4-(3-メチル-4-{[(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ)-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパンイックアシッド  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 20-7. 75 (9 H, m),  
6. 54 (1 H, b s), 6. 10-6. 20 (1 H, m), 3. 72 (2 H,  
s), 2. 60-2. 80 (4 H, m), 2. 23 (3 H, s)

質量分析値(ESI-MS) 493 (M<sup>+</sup>-1)

#### 化合物 1 6 4

2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル N-{5-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-エチル-4-イソキサゾリル}カルバメート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 00-7. 75 (9 H, m),  
6. 16-6. 26 (1 H, m), 6. 00-6. 12 (1 H, m), 4. 52  
(2 H, s), 2. 57 (2 H, q, J=7. 5 Hz), 1. 21 (3 H, t, J  
=7. 5 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 437 (M<sup>+</sup>-1)

#### 化合物 1 6 5

メチル 3-{(4-[3-エチル-4-{[(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)カルボニル]アミノ)-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパンエート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 75 (2 H, b s), 7. 25  
-7. 55 (6 H, m), 6. 22 (1 H, q, J=6. 5 Hz), 6. 03 (1

6. 06 (1 H, q, J=6. 6 Hz), 5. 90 (1 H, b s), 3. 68 (2  
H, s), 3. 62 (3 H, s), 2. 54-2. 65 (4 H, m), 2. 47-  
2. 53 (2 H, m), 1. 30-1. 65 (3 H, m), 1. 21 (3 H, t,  
J=7. 6 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 485 (M<sup>+</sup>-1), 509 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 1 6 6

メチル 3-{[4-(3-エチル-4-{[(2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ)-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパンエート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 10-7. 70 (9 H, m),  
6. 20 (1 H, b s), 6. 00-6. 13 (1 H, m), 3. 67 (2 H,  
s), 3. 61 (3 H, s), 2. 46-2. 64 (6 H, m), 1. 21 (3 H,  
t, J=7. 4 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 521 (M<sup>+</sup>-1), 545 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 1 6 7

3-{(4-[3-エチル-4-{[(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)カルボニル]アミノ)-5-イソキサゾリル]ベンジル}スルファニル)プロパンイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6. 80-7. 70 (8 H, m),  
6. 05 (1 H, q, J=6. 6 Hz), 5. 94 (1 H, b s), 3. 69 (2  
H, s), 2. 49-2. 65 (6 H, m), 1. 25-1. 70 (3 H, m),  
1. 21 (3 H, t, J=7. 6 Hz)

質量分析値(ESI-MS) 471 (M<sup>+</sup>-1), 495 (M<sup>+</sup>+23)

#### 化合物 1 6 8

エチル 2-{(4-[4-[(1-(2-フルオロフェニル)エトキシ)カルボニル]アミノ)-3-メチル-5-イソキサゾリル]ベンジル}オキシ)アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7. 75 (2 H, b s), 7. 25  
-7. 55 (6 H, m), 6. 22 (1 H, q, J=6. 5 Hz), 6. 03 (1

H, b s), 4. 67 (2H, s), 4. 24 (2H, q, J = 7. 2 Hz), 4. 12 (2H, s), 2. 25 (3H, s), 1. 40 - 1. 70 (3H, m), 1. 30 (3H, t, J = 7. 2 Hz)

#### 質量分析値(E S I - M S) 495 (M<sup>+</sup> + 2, 3)

#### 化合物 169

エチル 2-[{4-(3-メチル-4-[(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエトキシ)カルボニル]アミノ)-5-イソキサゾリル}ベンジル]オキシ)アセテート  
<sup>1</sup>H-NMR (C D C I, 4 0 0 M H z) : δ 7. 65 - 7. 75 (2H, m), 7. 20 - 7. 60 (7H, m), 6. 44 (1H, b s), 6. 10 - 6. 20 (1H, m), 4. 66 (2H, s), 4. 25 (2H, q, J = 7. 2 Hz), 4. 13 (2H, s), 2. 23 (3H, s), 1. 30 (3H, t, J = 7. 2 Hz)

#### 質量分析値(E S I - M S) 491 (M<sup>+</sup> - 1)

#### 実施例 170

##### ヒト型EDG-2発現HepG2細胞株の樹立

PCR(polymerase chain reaction) 法により human brain cDNA library (Clontech Laboratories Inc., USA)から Anらの報告(Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997))に相当する約360bpのDNA断片を得た。全塩基配列をDNA シーケンサーにより決定しAnらの報告(Biochem. Biophys. Res. Commun. 231: 619 (1997))と完全に一致していることを確認した。クローン化されたヒト型 EDG-2をcDNAを動物発現用ベクターであるpRlneo (Proc. Natl. Acad. Sci. Sci. USA 91: 158 (1994))に導入し、ヒト型EDG-2発現プラスミドを得た。ヒト型EDG-2発現プラスミドを電気穿孔法によってHepG2細胞に導入した。導入後3~4日ごとに選択培地を交換しながら培養を継続し、出現したコロニーを得た。これらの細胞に対するLPAによるCa上昇作用、細胞増殖作用 [<sup>3</sup>H]LPAの結合量などを調べて、ヒト型EDG-2を高発現している細胞株(ヒト型EDG-2/HepG2)を得、下記の実施例 104, 105における活性測定のために使用した。

表1

化合物No.	$IC_{50}(\mu M)$
化合物1	100
化合物2	30~100
化合物3	3
化合物4	3
化合物5	10~30
化合物6	10
化合物7	30
化合物8	3~10
化合物9	10~30
化合物10	100~
化合物11	10~30
化合物12	30~100
化合物13	30
化合物14	30~100
化合物15	30
化合物16	3~10
化合物17	3
化合物18	3
化合物19	3~10
化合物20	3
化合物21	3
化合物22	3~10
化合物23	10
化合物24	100
化合物25	30~100
化合物26	100
化合物27	30
化合物28	10~30
化合物29	10
化合物30	3~10
化合物31	10
化合物32	3
化合物33	3~10
化合物34	10
化合物35	3~10
化合物36	3~10
化合物37	30
化合物38	10
化合物39	10
化合物40	10
化合物41	3~10
化合物42	10
化合物43	3~10

化合物44	3
化合物45	3
化合物46	3~10
化合物47	1
化合物48	3~10
化合物49	10~30
化合物50	10~30
化合物51	10~30
化合物52	30
化合物53	30
化合物54	10~30
化合物55	3~10
化合物56	3~10
化合物57	3
化合物58	10
化合物59	3~10
化合物60	1~3
化合物61	3~10
化合物62	3
化合物63	30
化合物64	10~30
化合物65	10~30
化合物66	10
化合物67	3

表1のつづき

化合物No.	[C <sub>sp</sub> (1M)]
化合物68	3~10
化合物69	3~10
化合物70	1~3
化合物71	3
化合物72	10~30
化合物73	1~3
化合物74	1~3
化合物75	3~10
化合物76	1~3
化合物77	1~3
化合物78	30
化合物79	3
化合物80	1~3
化合物81	30~100
化合物82	10~30
化合物83	10
化合物84	3~10
化合物85	3~10
化合物86	1~3
化合物87	3
化合物88	3~10
化合物89	10~30
化合物90	10
化合物91	10~30
化合物92	10~30
化合物93	3~10
化合物94	30~100
化合物95	30~100
化合物96	30~100
化合物97	30~100
化合物98	30~100
化合物99	30~100
化合物100	30~100
化合物101	30~100
化合物102	30~100

表1のつづき

化合物No.	[C <sub>sp</sub> (μM)]
化合物103	10
化合物104	10~30
化合物105	10~30
化合物106	3~10
化合物107	3~10
化合物108	3~10
化合物109	10~30
化合物110	10~30
化合物111	10~30
化合物112	10~30
化合物113	10~30
化合物114	10~30
化合物115	1~3
化合物116	30~100
化合物117	3~10
化合物118	1~3
化合物119	3~10
化合物120	3~10
化合物121	3~10
化合物122	3~10
化合物123	3~10
化合物124	10~30
化合物125	10~30
化合物126	3~10
化合物127	3~10
化合物128	3~10
化合物129	3~10
化合物130	3~10
化合物131	3
化合物132	3
化合物133	10
化合物134	3~10
化合物135	3~10
化合物136	3~10
化合物137	3~10
化合物138	3~10
化合物139	10
化合物140	3~10
化合物141	3~10
化合物142	3~10
化合物143	3~10
化合物144	1~3
化合物145	3~10

化合物146	3~10
化合物147	3~10
化合物148	10~30
化合物149	10~30
化合物150	3
化合物151	3~10
化合物152	3~10
化合物153	3~10
化合物154	3~10
化合物155	3~10
化合物156	10
化合物157	3
化合物158	3~10
化合物159	3
化合物160	3~10
化合物161	3~10
化合物162	3~10
化合物163	3~10
化合物164	3~10
化合物165	3~10
化合物166	10
化合物167	3~10
化合物168	3~10
化合物169	3~10

添加した。 $[^3\text{H}]$ チミジン添加より8時間培養したのちPBS(Phosphate-buffered saline)で細胞を洗浄し、細胞に取りこまれた $[^3\text{H}]$ チミジンをBettaplateフィルタカウンタシステム(アマシャムファルマシアバイオテク)によって測定した。

LPA添加ウェルでの $[^3\text{H}]$ チミジン取りこみとLPA非添加ウェルでの $[^3\text{H}]$ チミジン取りこみの差をLPAによる $[^3\text{H}]$ チミジン取りこみ促進分とした。被験化合物を添加しない場合の $[^3\text{H}]$ チミジン取りこみ促進を100%とし、これを50%抑制する被験化合物の濃度( $IC_{50}$ )を求めた。被験化合物はLPA添加直前に添加した。その結果を表2に示す。

表2

化合物No.	増殖阻害 $IC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
化合物4	1
化合物20	1
化合物32	1
化合物47	0.3
化合物62	3
化合物67	1
化合物71	1

上記の表1から明らかなように、試験した化合物のほとんどが $IC_{50}$  100  $\mu\text{M}$ 以下であり、特に化合物No.3, 4, 6, 8, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 93, 103, 106~108, 115, 117~123, 126~147, 150~169は $IC_{50}$  10  $\mu\text{M}$ 以下であり、LPA受容体拮抗作用が高いことがある。

### 実施例 1 7 2

#### $[^3\text{H}]$ チミジン取りこみ促進作用に対する阻害作用の測定

10%ウシ血清を含むDMEM(Dulbecco's modified eagle medium)に懸濁したヒト型ENG-2/HepG2細胞を96穴プレートに播種し、翌日無血清DMEMに交換した。24時間後にLPA含有あるいは不含DMEMに交換して16時間培養したのち  $[^3\text{H}]$ チミジンを

表 2 のつづき

化合物No.	増殖阻害IC <sub>50</sub> (μM)
化合物103	0.3
化合物104	3
化合物105	1
化合物106	1~3
化合物107	0.03~0.1
化合物108	0.1~0.3
化合物109	1~3
化合物110	0.3~1
化合物111	1~3
化合物112	0.3~1
化合物113	0.1~0.3
化合物114	0.3~1
化合物115	0.01~0.03
化合物116	0.3~1
化合物117	0.03~0.1
化合物118	0.1~0.3
化合物119	0.1~0.3
化合物120	0.1~0.3
化合物121	0.03~0.1
化合物122	0.1~0.3
化合物123	0.1~0.3
化合物124	0.1~0.3
化合物125	0.1~0.3
化合物126	0.01~0.03
化合物127	0.1~0.3
化合物128	0.1~0.3
化合物129	0.3~1
化合物130	0.3~1
化合物132	0.3~1
化合物133	0.1~0.3
化合物134	0.1~0.3
化合物135	0.1~0.3
化合物136	0.1~0.3
化合物137	0.1~0.3
化合物138	0.1~0.3
化合物139	0.03~0.1
化合物140	0.3~1
化合物141	0.3~1
化合物142	0.3
化合物143	0.1~0.3
化合物144	0.03~0.1
化合物145	0.3~1
化合物146	0.03~0.3
化合物147	0.03~0.1
化合物148	0.1~0.3
化合物149	0.03
化合物150	0.1~0.3
化合物151	0.1
化合物152	0.3
化合物153	0.3
化合物154	0.1~0.3
化合物156	0.3~1
化合物157	0.3~1
化合物158	1
化合物159	0.3
化合物161	1~3
化合物162	0.03~0.1
化合物163	0.03~0.1
化合物164	0.3~1
化合物165	0.1~0.3
化合物166	0.1
化合物167	0.03~0.1
化合物168	1
化合物169	1~3

上記の表2から明らかのように、本発明の化合物は細胞への [<sup>3</sup>H]チミジンの取り込みを著しく阻害することがわかる。このことは本発明の化合物が細胞増殖阻害作用を有することを示すものである。表2に示される化合物は単なる代表例であり、表1に示す他の化合物も同様に [<sup>3</sup>H]チミジンの取り込みを阻害する。

#### 実施例 1 7 3

##### 乳酸脱水末梢血管障害モデルに対する作用の評価

臨床上の閉塞性動脈硬化症 (ASO) をはじめとする末梢動脈閉塞症は共通して下肢に慢性的な壊死をしばしば伴う慢性疾患であり、脛部上流の動脈の血栓性閉塞により病変が悪化する。したがって、上記疾患に対する治療の目標は虚血症状の進行を抑え消失させることであり、そのために抗血小板薬や抗血液凝固薬がしばしば用いられる。リゾホスファシン酸 (IPA) は活性化された血小板から放出されることが知られているので、本発明に係る化合物が上記疾患に対する治療効果を示すことは十分に期待できる。そこで、末梢動脈閉塞症の動物モデルとし

て用いられるラットの乳酸脱水素循環障害モデルに対し、本発明に係る化合物の一つであるID3016511（化合物115）を一例として選択して、該化合物を該モデルに連日投与し、その効果について検討した。

試験には13週齢のウイスラー系雄性ラットを1群10匹として使用した。ペントバルビタールナトリウム40 mg/kgの腹腔内投与麻酔下に背位に固定後、左大腸部を切開して大腸動脈内に5%乳酸溶液を0.1 ml投与した。乳酸投与部位に外科用接続剤を滴下して止血後、感染防止のためベニシリンG溶液を滴下して切開部を縫合した。白色粉末で水に難溶性の被試験化合物ID3016511は0.5%カルガキシメチルセルロースナトリウム（0.5%CMC-Na）水溶液に懸濁させ、最高用量が60 mg/5 ml/kg (body weight)、低用量が20 mg/5 ml/kg (body weight)になるよう薬液を調製した。溶解および被試験溶液は乳酸投与2時間前、その後1日2回7時間以上の間隔をあけて13日間反復経口投与した。なお、陽性対照物質としてクロロビジン（シグマ）を使用し、0.5%CMC-Na水溶液で300 mg/5 ml/kg (body weight)になるよう薬製した。陽性対照は乳酸投与3時間前に投与した後は、上記被試験化合物と同様に1日2回ずつ13日間反復経口投与した。足底病変進行度の銀染は、乳酸投与3日後、7日後、および14日後に行ない、次の0~4の基準によりスコア化した。（スコア）

- 0：病変なし
- 1：黒変が爪先部に限られる
- 2：黒変が指部におよぶ
- 3：指の壊死
- 4：指の脱落

各指毎にスコア付けを行い、各指のスコアの総和を病変指數とした。さらに障害が足趾部におよぶ場合は5ポイントを加えた。

#### 実施例174

本試験の結果を表3に示す。試験結果は平均 ± 標準誤差で表示した。対照群と被試験物質群の有意差検定は、ノンパラメトリックなDunnettの検定を行なった。対照群と陽性対照物質群の有意差検定には、ノンパラメトリック検定法としてWilcoxon検定を行なった。対照群の病変指數は、乳酸投与後3日後で2.5 ± 0.5、

7日後で4.3 ± 0.9、14日後で7.7 ± 1.5を示した。ID3016511 20 mg/kgの14日間反復投与では、対照群と同程度の病変の進行が認められた。ID3016511 60 mg/kgの反復投与では、乳酸投与3日後より病変指數の抑制傾向を示し、乳酸投与14日後で病変指數を有意に抑制した。陽性対照物質であるクロロビジン300 mg/kgの単回投与では、乳酸投与3日後より病変指數を有意に抑制した。

以上の結果より、本発明に係る化合物ID3016511（化合物115）は60 mg/kgでは足底病変の進行を抑制した。化合物115と構造的に類似の他の化合物もまた同様の作用を示すと考えられる。

表3 ラットにおける乳酸脱水素循環障害に対するID3016511及びクロロビジン(ticlopidine)の効果

薬剤	用量 (mg/kg, 2回/日)	病変のスコア	
		動物の 数	乳酸注入後の日数
対照 <sup>a)</sup>	10	2.5 ± 0.5	4.3 ± 0.9
ID3016511	20	10	2.6 ± 0.8
	60	10	1.1 ± 0.4
クロロビジン <sup>b)</sup>	300	10	0.4 ± 0.2 <sup>c)</sup>
			1.2 ± 0.4 <sup>c)</sup>
		3	1.6 ± 0.4 <sup>c)</sup>
		7	
		14	

a): 0.5% CMC-Na (5 ml/kg, p.o.)

b): クロロビジンは乳酸処理の3時間後に1回投与された。

各値は平均 ± S.E. を示す。

\*: 対照との有意差 (P<0.05) (ノンパラメトリック Dunnett検定)

# and #: 対照との有意差 (各々 P<0.05 及び P<0.01) (Wilcoxon検定)

BrdU取りこみ促進作用に対する阻害作用の測定  
無血清加EGFに懸濁したヒト脳腫瘍細胞 (U87MG) および卵巣癌細胞 (SKOV3) を96穴プレートに播種し、24時間後に化合物115およびBrdU (3 µM) を添加して16時間培養したのちBrdUを添加した。BrdU添加より3時間培養し、Cell

## 請求の範囲

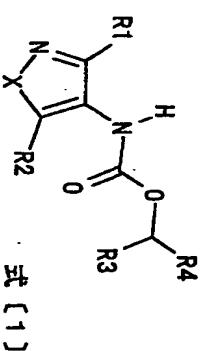
proliferation ELISA system (RPN250, Amersham LIFE SCIENCE) を用いて細胞に取りこまれたBrdUを450nmにおける吸光度で測定した。その結果を図2Aおよび図2Bに示す。

これらの図から明らかのように、化合物115は癌細胞の増殖を0.3μM以上の濃度で濃度依存的に抑制した。

## 産業上の利用可能性

本発明はIPA受容体拮抗作用を有するアゾール化合物およびその薬学的に許容される塩を含有してなる製剤を提供する。該製剤は経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄、動脈硬化、動脈閉塞症、悪性および良性増殖性疾患、各種後症性疾患、骨髄疾患、腫瘍細胞の増殖抑制、癌の浸潤転移、脳あるいは末梢神経障害などの予防・治療として盛られた作用を示す。

上記において、本発明を具体例を挙げながら説明してきたが、本発明は、上記の実施例に限定されることなく添付の請求の範囲に記載される本発明の思想および範囲を逸脱しない限り、均等の範囲内で変形および変更が可能であると理解されるべきである。さらにまた、本明細書中で引用された種々の文献(特許および特許出願を含む)は、その全体を本明細書に参照として含めるものとする。



[式中、

R1は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、あるいはハロゲン原子を表し；

R2は、置換基を有してもよい、アルキル基、アリール基、複素環式基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、あるいはハロゲン原子を表し；

R3は、水素原子、低級アルキル基あるいはハロゲン化アルキル基を表し；

R4は、(I)置換基を有してもよい、フェニル基、アリール基、あるいは複素環式基、(II)置換あるいは無置換のアルキル基、および(III)置換あるいは無置換のアルケニル基からなる群から選択される基を表し；

Xは、酸素原子あるいは硫黄原子を表し；

但し、R3とR4は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって5～10員環構造を形成してもよい、また、R3が水素原子である場合、R4がメチル基を除く基を表す。】

で表される化合物またはその塩。

2. R1が、ハロゲン原子、または(I)アルキルオキシ基、(II)アルキルチオ基、(III)アルキルアミノ基、(IV)シアノ基、(V)ニトロ基、(VI)環状アミノ基、および(VII)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい低級アルキル基であり；

R2が、(I)ハロゲン原子、

(11) (1)ヒドロキシ基、(2)チオール基、(3)アミノ基、(4)アルキルオキシ基、  
 (5)アルキルチオ基、(6)アルキルスルフィニル基、(7)アルキルスルホニル基、  
 (8)モノマーはジーアルキルアミノ基、(9)アシルオキシ基、(10)アシルチオ基、  
 (11)アシルアミノ基、(12)アリールオキシ基、(13)アリールチオ基、(14)アリールスルフィニル基、(15)アリールスルホニル基、(16)アリールアミノ基、(17)アリールキリマー又はアリールースルホニルアミノ基、(18)アリールキリマー又はアリールウエイド基、(19)アルキルオキシマー又はアリールオキシカルボニルアミノ基、  
 (20)アルキルアミノマー又はアリールアミノカルボニルオキシ基、(21)カルボニルシル基、(22)ニトロ基、(23)爆発式基、(24)シノノ基、(25)環状アミノ基、  
 および(26)ハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、

(111)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシルオキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)アルキル又はジーアルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールウエイド基、(XVII)アルキル又はアリールオキシカルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノ又はリールアミノカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシマー又はアリールカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルボニル基、(XXIII)カルボマモイル基、(XXIV)モノマー又はジーアルキルカルボマモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基から選ばれる置換基を有してよいアリール基または芳香族核素基である、請求項1記載の化合物またはその塩。

3. R<sub>1</sub>が、(1) ハロゲン原子、

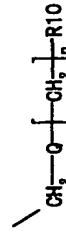
3. R<sub>1</sub>が、(1) ハロゲン原子、

一般式 [2]

一般式 [2]

3. RIが、(1)ハロゲン原子、  
 (11)(1)ヒドロキシ基、(2)チオール基、(3)アミノ基、(4)アルキルオキシ基  
 (5)アルキルチオ基、(6)アルキルスルフィニル基、(7)アルキルスルホニル基  
 (8)モノ-又はジーアルキルアミノ基、(9)アシルオキシ基、(10)アシルチオ基  
 (11)アシルアミノ基、(12)アリールオキシ基、(13)アリールチオ基、(14)アリ

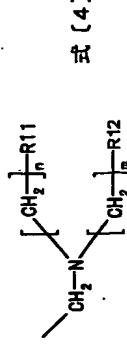




四

[式中、 $\eta$ は0～5であり；Qは、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、あるいは  
チオスルフィニル基である。]

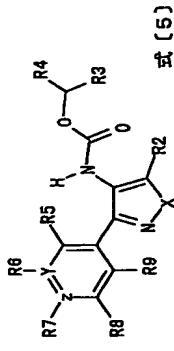
オ基、モノー又是ジーアルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルボキシルオキシー又はアリールオキシカルボニル基、モノースはジーアルキルバモイル基、アル基、アリール基、環状アミノ基、および複素環式基からなる群から選ばれる基である。】で表される基、あるいは、下記式〔4〕



四

〔式中、 $\eta_{\text{D}}$ および $\eta_{\text{B}}$ はそれぞれ0～5であり；R11およびR12はそれそれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、モノーアスはジーアルキルアミノ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルボモイル基、モノーアルキルオキシ基ー又はアリールオキシカルボニル基、カルボモイル基、環状アミノ基、およ又はジーアルキルカルバモイル基、アシル基、アリール基、アリールチオ基から選ばれる基であるか；あるいは、R11およびR12はびへテロ環式基からなる群から選ばれる基であるか。〕で表される基である、請求項5記載の化合物の複数環式基を形成してもよい。」またはその他の。

〔式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、上記と同様であり；  
 ①および②はそれぞれ独立に、炭素原子あるいは窒素原子であり；  
 R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、及びR<sub>9</sub>はそれぞれ独立に、(1)水素原子、(11)ハログン原子、  
 (11)(1)ヒドロキシ基、(2)アミノ基、(3)アルキルオキシ基、(4)アルキルチオ  
 基、(5)アルキルスルフィニル基、(6)アルキルスルホニル基、(7)モノ-又はジ  
 一アルキルアミノ基、(8)アシルオキシ基、(9)アシルアミノ基、(10)アリールオ  
 キシ基、(11)アリールチオ基、(12)アリールスルフィニル基、(13)アリールスル  
 ホニル基、(14)アリールアミノ基、(15)アルキル-又はアリールスルホニルア  
 ミノ基、(16)アルキル-又はアリール-ウレайд基、(17)アルキルオキシ-又  
 はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、(18)アルキルアミノ-又はアリール  
 アミノ-カルボニル基、(19)シアノ基、(20)環状アミノ基、および(21)ハ  
 ロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、  
 (11)ハログен化されていてもよいアルキルオキシ基、(11)シクロアルキル基、  
 (V)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシル  
 オキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、  
 (XIV)モノ-又はジーアルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキ  
 ル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキル-又はアリール-ウレイ  
 ド基、(XVIII)アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、  
 (XIX)アルキルアミノ-又はアリールアミノ-カルボニルオキシ基、(XX)アル  
 キルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カル



५

〔式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、上記と同様であり；  
 ①および②はそれぞれ独立に、炭素原子あるいは窒素原子であり；  
 R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、及びR<sub>9</sub>はそれぞれ独立に、(1)水素原子、(11)ハログン原子、  
 (11)(1)ヒドロキシ基、(2)アミノ基、(3)アルキルオキシ基、(4)アルキルチオ  
 基、(5)アルキルスルフィニル基、(6)アルキルスルホニル基、(7)モノ-又はジ  
 一アルキルアミノ基、(8)アシルオキシ基、(9)アシルアミノ基、(10)アリールオ  
 キシ基、(11)アリールチオ基、(12)アリールスルフィニル基、(13)アリールスル  
 ホニル基、(14)アリールアミノ基、(15)アルキル-又はアリールスルホニルア  
 ミノ基、(16)アルキル-又はアリール-ウレайд基、(17)アルキルオキシ-又  
 はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、(18)アルキルアミノ-又はアリール  
 アミノ-カルボニル基、(19)シアノ基、(20)環状アミノ基、および(21)ハ  
 ロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、  
 (11)ハログен化されていてもよいアルキルオキシ基、(11)シクロアルキル基、  
 (V)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アシル  
 オキシ基、(X)ヒドロキシ基、(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、  
 (XIV)モノ-又はジーアルキルアミノ基、(XV)アリールアミノ基、(XVI)アルキ  
 ル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキル-又はアリール-ウレイ  
 ド基、(XVIII)アルキルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニルアミノ基、  
 (XIX)アルキルアミノ-又はアリールアミノ-カルボニルオキシ基、(XX)アル  
 キルオキシ-又はアリールオキシ-カルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カル

カルバモイル基、(XXII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジーアルキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる基であり、

但し、 $\gamma$ が酸素原子である場合、R6は存在しない、また、 $\gamma$ が硫黄原子である場合R7は存在しない。]

で表される、請求項3記載の化合物またはその塩。

8. R2が、メチル基あるいはエチル基であり；

R3が、水素原子、メチル基あるいはトリフルオロメチル基であり；

R4が、(I)ハロゲン原子、(II)ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、

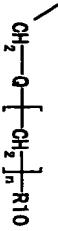
(III)ハロゲン化されていてもよいアルキルオキシ基、(IV)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、(V)シクロアルキル基、(VI)アリール基、(VII)アリールオキシ基、(VIII)アシルアミノ基、(IX)アミノ基、(X)ヒドロキシ基、

(XI)ニトロ基、(XII)シアノ基、(XIII)アミノ基、(XIV)モノー又はジーアルキルアミノ基、(XV)アシルアルアミノ基、(XVI)アルキル又はアリールスルホニルアミノ基、(XVII)アルキル又はアリールーウレア基、(XVIII)アルキルオキ

シーやアリールオキシーカルボニルアミノ基、(XIX)アルキルアミノー又はアリールアミノーカルボニルオキシ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシーカルボニル基、(XXI)アシル基、(XXII)カルバモイル基、(XXIII)カルバモイル基、(XXIV)モノー又はジーアルキルカルバモイル基、(XXV)環状アミノ基、および(XXVI)アルキル又はアリールスルホニル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基であり；

$\gamma$ および $\eta$ がそれぞれ独立に、酸素原子であり；

R6あるいはR7の少なくとも一方が、ハロゲン原子、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、下記式〔3〕



式〔3〕

ノ基、(XX)アルキルオキシー又はアリールオキシカルボニル基、(XXI)アシリル基、(XXII)カルボキシル基および(XXV)環状アミノ基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基である、請求項5～8のいずれかに記載の化合物またはその塩。

10. R4が、無置換フェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニルあるいは2-フルオロフェニルである、請求項5～8のいずれかに記載の化合物またはその塩。
11. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するリホスファチジン酸(LPA)受容体拮抗剤。
12. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する細胞増殖性疾患の治療剤または予防剤。
13. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する炎症性疾患の治療剤または予防剤。
14. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する腎疾患の治療剤または予防剤。
15. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有するあるいは末梢神経障害の治療剤または予防剤。
16. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する動脈閉塞症の治療剤または予防剤。
17. 請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

図1 (A)

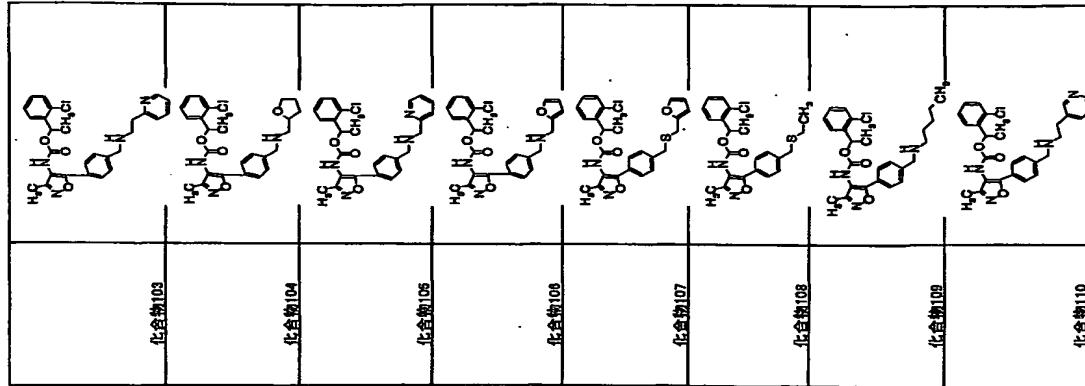
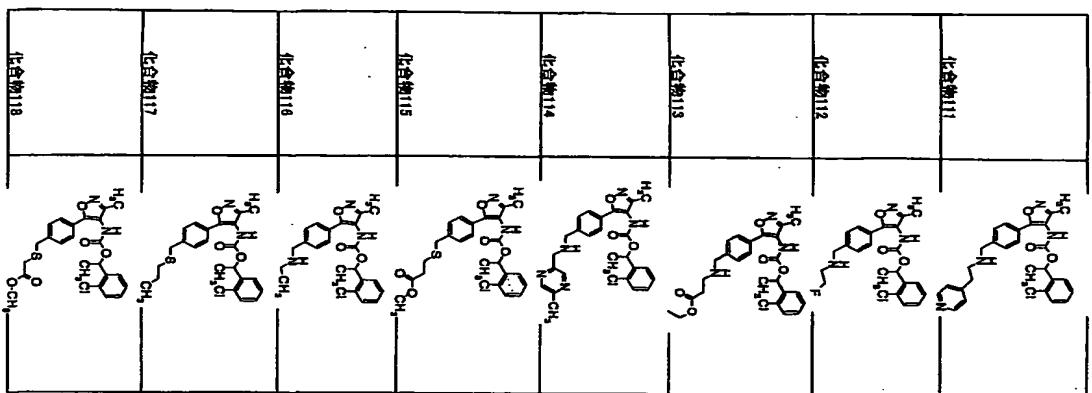
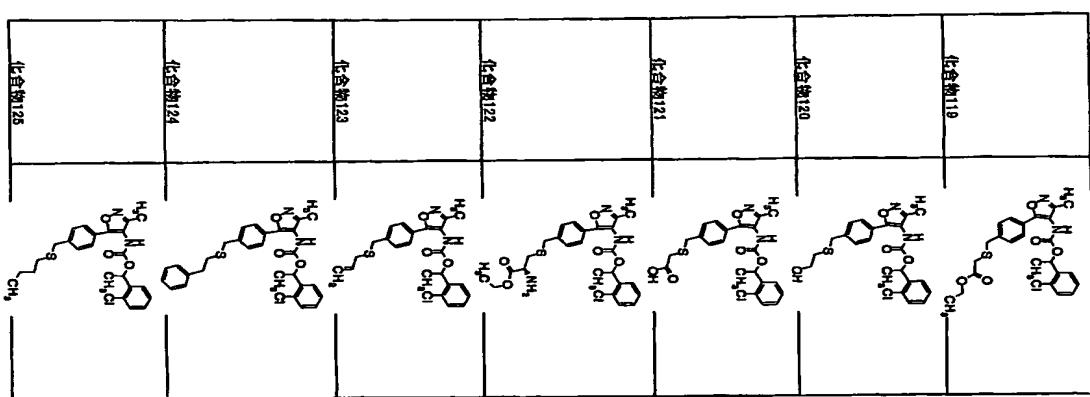


图 1 (B)



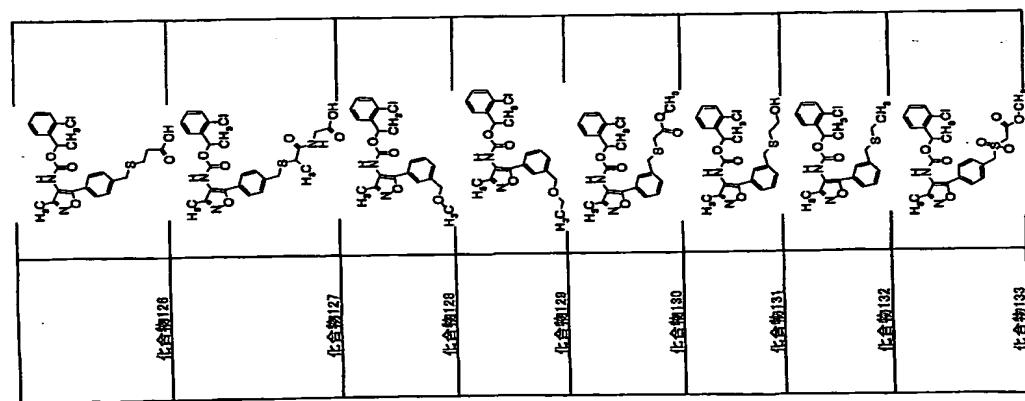
2/10

图 1 (C)



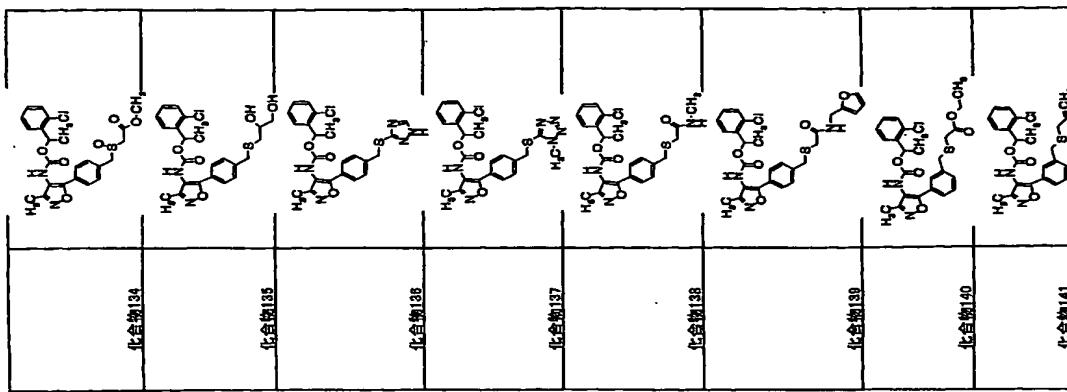
3/10

图 1 (D)



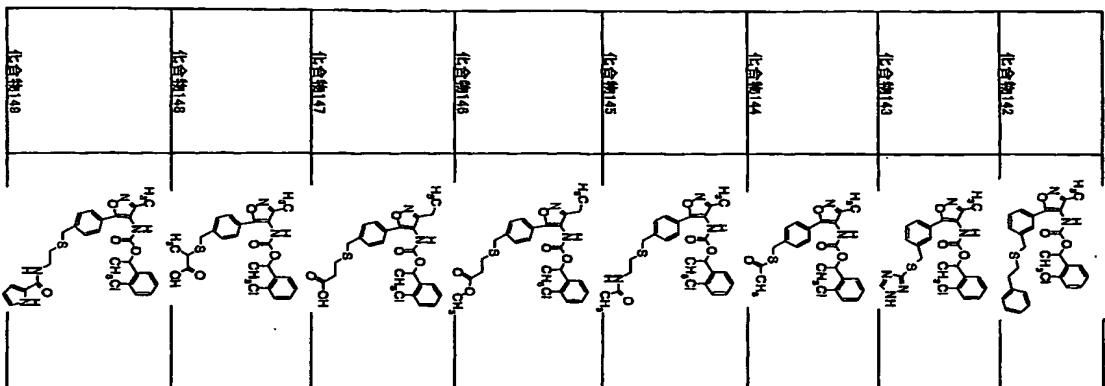
4/10

图 1 (E)



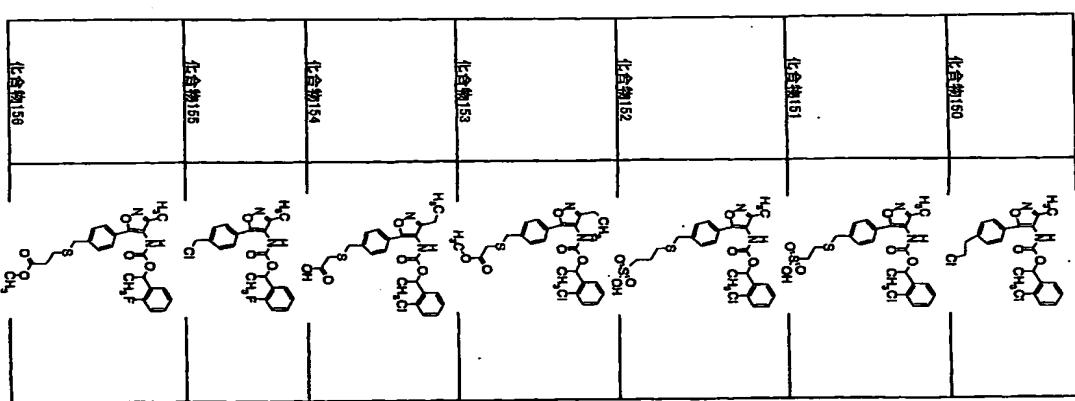
5/10

图 1 (F)



6/10

图 1 (G)



7/10

图 1 (H)

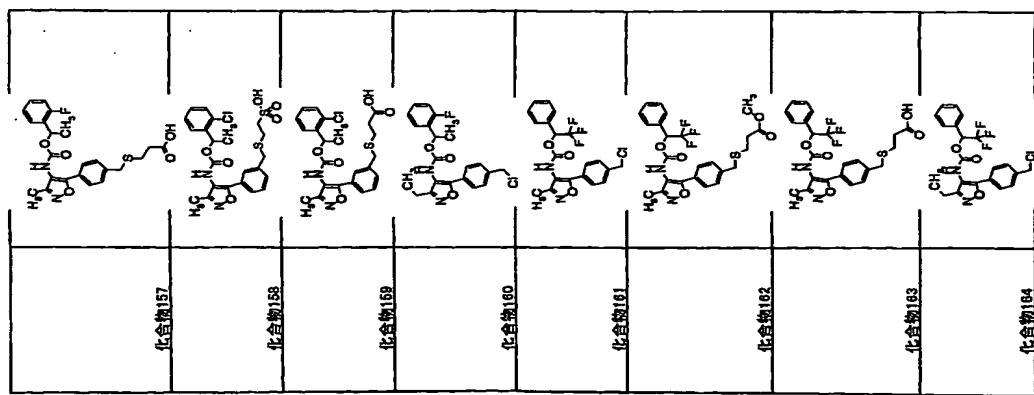
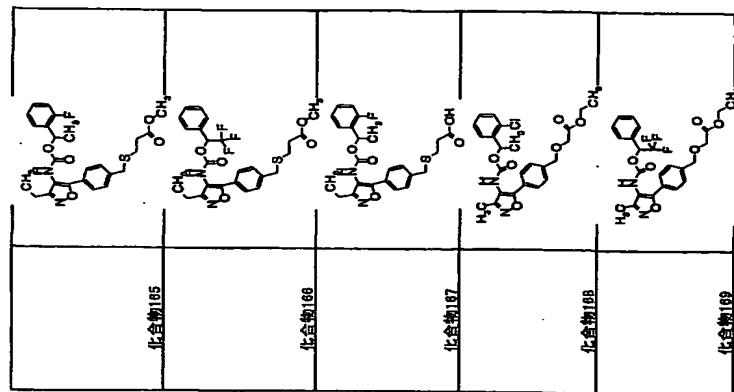


图 1 (I)



International application No.  
PCT/JPO/01/01173

図 2 (A)

U87MG

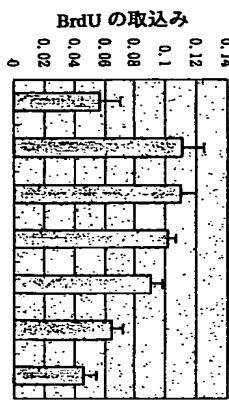
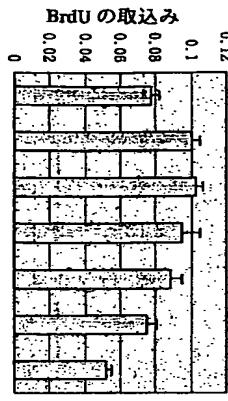


図 2 (B)

SKOV3



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. C07D413/12, C07D261/14, C07D275/03, C07D413/04, C07D413/10, A61K31/422, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/4439, A61K31/5377, A61K31/497, A61P43/00, A61P9/10, A61P35/00, A61P29/00, A61P13/12, A61P35/04, A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl. C07D413/12, C07D261/14, C07D275/03, C07D413/04, C07D413/10, A61K31/422, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/4439, A61K31/5377, A61K31/497, A61P43/00, A61P9/10, A61P35/00, A61P29/00, A61P13/12, A61P35/04, A61P25/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Pharmazie, 49(10), 727-9, (1994)	1-10
A	WO, 98/2713, A (Medical Research Council, UK), 25 June, 1998 (25.06.98)	11-17
& AU, 9833285, A		
A	WO, 95/13075, A (Cell Therapeutics, Inc., USA), 18 May, 1995 (18.05.95)	11-17
& AU, 9510907, A & EP, 728003, A		
& US, 5856331, A		

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input type="checkbox"/> See patent family names.
* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
"B" earlier document but published on or after the international filing date which may show doubtful validity owing to or which is cited to establish the publication date of another citation or other special relevance (e.g. specially cited)	
"C" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"D" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"E" document published after the international filing date or before the priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"F" document of particular importance but which does not form the basis for a claim	
"G" document which may show doubtful validity owing to or which is cited to establish the publication date of another citation or other special relevance (e.g. specially cited)	
"H" document, of potential relevance, the claimed invention cannot be considered as novel or nonobvious or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"I" document, of potential relevance, the claimed invention cannot be considered as novel or nonobvious or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken in combination with one or more other prior documents which contribute to the common general knowledge in the field concerned	
"J" document, member of the same patent family	

Date of the actual compilation of the international search 09 May, 2001 (09.05.01)	Date of mailing of the international search report 22 May, 2001 (22.05.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分類(国際特許分類 (IPC))  
 1st. Cl' C07D41/3-12, C07D41/14, C07D41/03, C07D41/04, C07D41/10, A61K31/42  
 2. A61K31/48, A61K31/485, A61K31/487, A61K31/497, A61P43/00, A61P9  
 /10, A61P85/00, A61P28/00, A61P13/13, A61P28/04, A61P28/00

B. 国籍を行った分類(国際特許分類 (IPC))  
 1st. Cl' C07D41/3-12, C07D21/14, C07D21/01, C07D41/3-04, C07D41/3-10, A61K31/42  
 2. A61K31/48, A61K31/485, A61K31/487, A61K31/497, A61P43/00, A61P9  
 /10, A61P85/00, A61P28/00, A61P13/13, A61P28/04, A61P28/00

既に小取扱料込みの資料で請求を行った分類に含まれるもの

国際特許で使用した電子データベースの名称、国籍に使用した用語  
 CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

引用文献の カテゴリ*	利用文書名 及び一部の箇所が記述するときは、その箇所の表示	請求の範囲の番号
A	Pharmazie, 49 (10), 727-9, (1994)	1-10
A	WO, 98/27213, A (Medical Research Council, UK) 25. 6月. 1998 (25. 06. 98) & AU, 9853285, A	11-17
A	WO, 95/13075, A (Cell Therapeutics, Inc, USA) 18. 5月. 1995 (18. 05. 95) & AU, 9510907, A & EP, 728003, A & US, 5886631, A	11-17

C欄の表記にもとづかず記載されている。  
 パンフレットミリーに附する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー  
 [A] 他に記述のある文書ではなく、一般的技術書を示す  
 [B] 国際出願日前の出版または発行があるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 以後に公表されたもの  
 [I] 種先掲主間に記載を認める文書又は他の文書の発行  
 日若しくは発行の発行を認めたために引用する  
 「Y」(理由を付す)  
 [O] 口頭による開示、使用、展示等に質する文書  
 [P] 国際出願日前、かつ既掲出の主張の基礎となる出願

国際検査を完了した日 09. 06. 01	国際検査報告書の発送日 22.05.01
国際検査結果の名前及び文書番号 日本国特許庁 (ISA) JP 登録番号 100-8915 東京都千代田区麹町四丁目4番3号	検査官番号 (検査の名と記載) 須永 保 検査官番号 03-35681-1101 内線 3490 4 P 9840

検査 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)